

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

91. ÉVFOLYAM • 2015. • 1. SZÁM



**Prof. Dr. Kárpáti Sarolta
10 éves tanszékvezetői jubileumára
készült szám**

1-64 • 2015. február – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Black Anikó dr.	Podányi Beáta dr.
Daróczy Judit dr.	Remenyik Éva dr.
Farkas Beatrix dr.	Schneider Imre dr.
Gyulai Rolland dr.	Simon Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Somlai Beáta dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kemény Lajos dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

91. évf. 2015. 1. szám

Temesvári Erzsébet dr.:

Dr. Kárpáti Sarolta professzor asszony köszöntésére 10 éves intézetvezetői munkássága alkalmából3

Bognár Péter dr., Temesvári Erzsébet dr., Németh Ilona, Hársing Judit dr., Kuzmanovszki Daniella dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Fluoreszcein-izotiocianát kiváltotta fokozott perkután szenzibilizáció, különböző életkorú transzglutamináz-3 knockout egerekben5

Medvecz Márta dr., Becker Krisztina dr., Silló Pálma dr., Katona Mária dr., Szöcs Hajnal Irén dr.,

Hatvani Zsófia dr., Virágh Zsófia dr., Glász-Bóna Annamária dr., Rác Emőke dr., Horváth Barbara dr.,

Lepesi-Benkő Réka, Mazán Mercedesz, Pintér Dóra, Mayer Balázs dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Epidermolysis bullosa epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálata10

Lőrincz Kende dr., Bánvölgyi András dr., Haluszka Dóra, Keszeg András, Márton Dalma, Kuroli Enikő dr.,

Szipőcs Róbert dr., Karin Scharfetter-Kochanek dr., Meinhard Wlaschek dr., Kárpáti Sarolta dr., Wikonkál Norbert dr.:

Hosszú távú PUVA kezelés bőroregítő hatásának vizsgálata egereken18

Pónyai Györgyi dr., Diczig Brigitte dr., Temesvári Erzsébet dr.:

A felnőttkori élelmiszerallergiák és élelmiszerintoleranciák a bőrgyógyász szemével23

Tóth Veronika dr., Somlai Beáta dr., Kárpáti Sarolta dr.:

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek epidemiológiai vizsgálata29

Haluszka Dóra, Lőrincz Kende dr., Csákányi Attila, Vass Lajos, Krolpp Ádám, Kolonics Attila dr.,

Szipőcs Róbert dr., Kárpáti Sarolta dr., Wikonkál Norbert dr.:

Nemlineáris mikroszkópia alapjai és alkalmazási lehetőségei a dermatológiában34

Hidvégi Bernadett dr., Marschalkó Márta dr., Kiss Dorottya dr., Horváthy-Kovács Anikó dr., Kádár János dr.,

Hársing Judit dr., Holló Péter dr., Wikonkál Norbert dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Toxikus epidermalis necrolysis-szerű lupus erythematosus. Differenciáldiagnosztikai problémák. Két esetünk elemzése40

KAZUISZTIKA

Tóth Béla dr., Hársing Judit dr., Marschalkó Márta dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Porokeratosis ptychotropica (verrucosus porokeratosis)45

Gyöngyösi Nóra dr., Timár Botond dr., Hársing Judit dr., Csomor Judit dr., Szepesi Ágota dr., Matolcsy András dr.,

Kárpáti Sarolta dr., Marschalkó Márta dr.:

CD8 pozitív mycosis fungoides esete48

TERÁPIA

Jókai Hajnalka dr., Holló Péter dr.:

Prediktív markerek szerepe psoriasis TNF- α gátló kezelésében53

Kuzmanovszki Daniella dr., Tóth Béla dr., Szakonyi József dr., Hársing Judit dr., Kuroli Enikő dr., Kárpáti Sarolta dr., Holló Péter dr.:

Kezdeti tapasztalatok dabrafenib kezeléssel előrehaladott melanómában57

Könyvismertetés62

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Black MD	B. Podányi MD
J. Daróczy MD	É. Remenyik MD
B. Farkas MD	I. Schneider MD
R. Gyulai MD	M. Simon MD
I. Horkay MD	B. Somlai MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
L. Kemény MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 91. N° 1. 2015.

Erzsébet Temesvári:

Greeting of Professor Sarolta Kárpáti on the occasion of Her 10 year chairmanship of the Dermatologic Clinic3

Péter Bognár, Erzsébet Temesvári, Ilona Németh, Judit Hársing, Daniella Kuzmanovszki, Sarolta Kárpáti:

Fluorescein isothiocyanate induced enhanced percutaneous sensitization in transglutaminase-3 knockout mice in different age5

Márta Medvecz, Krisztina Becker, Pálma Silló, Mária Katona, Hajnal Irén Szőcs, Zsófia Hatvani, Zsófia Virágh, Annamária Glász-Bóna, Emőke Rácz, Barbara Horváth, Réka Lepesi-Benkő, Mercédesz Mazán, Dóra Pintér,

Balázs Mayer, Sarolta Kárpáti:

Epidemiological and molecular genetic examination in epidermolysis bullosa10

Kende Lőrincz, András Bánvölgyi, Dóra Haluszka, András Keszeg, Dalma Márton, Enikő Kuroli, Róbert Szipőcs,

Karin Scharfetter-Kochanek, Meinhard Wlaschek, Sarolta Kárpáti, Norbert Wikonkál:

Analysis of skin aging during long term PUVA treatment on mice18

Györgyi Pónyai, Brigitte Diczig, Erzsébet Temesvári:

Food allergy and food intolerance in adulthood in the dermatological practice23

Veronika Tóth, Beáta Somlai, Sarolta Kárpáti:

Epidemiological survey of patients with melanoma diagnosed at the Department of Dermatology,

Dermatooncology and Venerology, Semmelweis University29

Dóra Haluszka, Kende Lőrincz, Attila Csákányi, Lajos Vass, Ádám Krolopp, Attila Kolonics, Róbert Szipőcs,

Sarolta Kárpáti, Norbert Wikonkál:

Principles of nonlinear microscopy and application possibilities in dermatology34

Bernadett Hidvégi, Márta Marschalkó, Dorottya Kiss, Anikó Horváthy-Kovács, János Kádár, Judit Hársing, Péter Holló,

Norbert Wikonkál, Sarolta Kárpáti:

Toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus. Differential diagnostic problems. Report of two cases.40

CASE REPORT

Béla Tóth, Hársing Judit, Márta Marschalkó, Sarolta Kárpáti:

Porokeratosis psichotropica (verrucous porokeratosis)45

Nóra Gyöngyösi, Botond Timár, Judit Hársing, Judit Csomor, Ágota Szepesi, András Matolcsy,

Sarolta Kárpáti, Márta Marschalkó:

CD8-positive mycosis fungoides: a case report48

THERAPY

Hajnalka Jókai, Péter Holló:

The role of predictive markers in TNF- α inhibitor treatment of psoriasis.53

Daniella Kuzmanovszki, Béla Tóth, József Szakonyi, Judit Hársing, Enikő Kuroli, Sarolta Kárpáti, Péter Holló:

First clinical experience with dabrafenib in the treatment of advanced melanoma57

Book review62

Dr. Kárpáti Sarolta Professzor Asszony köszöntésére 10 éves intézetvezetői munkássága alkalmából

Greeting of Professor Sarolta Kárpáti on the occasion of Her 10 year chairmanship of the Dermatologic Clinic



Dr. Kárpáti Sarolta a Fazekas Mihály Gyakorló Gimnáziumi érettségi után 1969-ben kezdte meg tanulmányait a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán, ahol 1975-ben *summa cum laude* minősítéssel kapta meg orvosi diplomáját. 1976-1993-ig a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályán a napi betegellátásban segédorvos-, alorvos-, majd adjunktusként dolgozott. 1978-ban bőr-nemibetegségek és kozmetológia szakvizsgát tett, 1988-ban „A gyermekkori dermatitis herpetiformis Duhring” témakörben kandidátus disszertációt védett meg. MTA orvostudományok doktori címet „Autoimmun hólyagos bőrbetegségek. Új immunológiai és immunoelektromikroszkópos megfigyelések. A glutén szenzitivitástól az adhéziós molekuláig” témakörben kapta meg. 1994-1996 között az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet tudományos főmunkatársa. 1996-tól a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán egyetemi docens, majd 1999-től egyetemi tanár. 2004-ben tanszékvezető egyetemi tanári kinevezést kapott.

Egyetemi munkássága során kiemelkedő eredményeket ért el a bőrgyógyászat oktatásában, angol, magyar német nyelven, 1994-2003-ig az Intézet TDK munkáját irányította. Továbbá jelentős munkát végez a szakma postgraduális képzésében, irányítja a rezidens képzést. 1998-tól a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika PhD iskolájában a Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskolához csatlakozó, az Örökletes bőrgyógyászati megbetegedések klinikai, genetikai alapjai c. alprogram vezetője. 2005-től a Tulassay Zsolt akadémikus vezette Klinikai Orvostudományok PhD iskolájához csatlakozva, a Bőrgyógyászat és Venerológia programjában átfogó PhD képzést alapított. Irányítása alatt intézetében egy MTA orvostudományok doktori cím, 3 egyetemi taná-

ri kinevezés, 3 habilitáció és 18 PhD dolgozat született, utóbbiból 13 személyes irányítása alatt.

Az MTA-Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati Genetikai és Immunológiai Csatlott Kutatócsoport vezetője 2006-ig. 2007-től az MTA Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport Bőrgyógyászati Szekciójának, továbbá a Szentágotthai János Tudásközpont Farmakogenomikai Csoportjának vezetője.

Kárpáti Professzor Asszony több alkalommal vett részt külföldi tanulmányúton: 1981-ben a Prof. Dr. Stephania Jablonska vezette Varsói Bőrgyógyászati Klinikán, 1993-ban Prof. Georg Stingl témavezetésével Bécsben az Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien-ben dolgozott. Alexander von Humboldt ösztöndíjjal 1988-1991-ig a Münchener Bőrklubon Prof. Dr. Thomas Krieg témavezetése alatt végzett tudományos munkát, amit később Fogarthy ösztöndíjjal az NIH, NCI Dermatology Branch munkatársaként 1994-ig Prof. Dr. John Stanley irányításával folytatott.

Kiemelkedő tudományos munkái elsősorban az autoimmun hólyagos bőrbetegségek, dermatitis herpetiformis-gluten szenzitív betegségek pathomechanizmusa, genodermatózisosok, a mutáció analízis, a prenatalis diagnózis megvalósítása súlyos vagy letális bőrgyógyászati kórképekben, valamint a pharmacogenomika témakörben születtek.

Az általa vezetett Klinika számos nemzetközi együttműködésben végezte és végzi a mai napig kutató munkáját, többek között a kölni, münsteri, regensburgi, heidelbergi, bostoni, a freiburgi egyetem, valamint a New York Columbia, a Tokió Keio Egyetem és az NIH munkatársaisal, valamint az európai genetikai kutatóközpont tagjaként.

Tudományos munkáiban elért eredmények mellett 1995-ben megalapította az *Országos Epidermolysis Bullosa Centrumot*, 2005-ben az *Atópiás Betegekért Egyesületet*, 2005-ben a Klinika támogatására a *Nékám Alapítványt*, ennek részeként a *Nékám Emlékérmet*. Utóbbit a magyar dermatológiát szakmailag kiemelkedően segítő nemzetközi hírnű kutatók számára.

Szakmai munkássága során számos hazai és külföldi orvostársaság aktív tisztségviselője: így a Magyar Dermatológiai Társulat, a Humán Genetikai Társaság, a MAKIT, a Magyar STD Társaság, Society of Cutaneous Ultrastructural Research, European Society of Dermatological Research, European Academy of Dermato-Venerology, American Academy of Dermatology tagja. Levelező tagja a Münchener Dermatologische Gesellschaft-, az Österreichische Dermatologische Gesellschaft-nak, és tiszteletbeli tag a Varsói Bőrgyógyászati Társaságban, valamint a Deutsche Dermatologische Gesellschaft is tagjává választotta.

A Semmelweis Egyetemen a Klinikai Genetikai és az Allergológia és Klinikai Immunológia Szakmai Grémium tagja, a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szakmai Grémium elnöke.

Szakmai tisztségeiben 1996-tól tagja (elnöke) a Bőr-Nemibetegségek Szakmai Kollégiumának, 2004-től a Genetikai Szakmai Kollégiumnak. Közép-magyarországi régió szakfelügyelő főorvosa, MDT vezetőségi tagja, főtítkára, elnökhelyettese, majd elnöke, tagja az MTA Klinikai Tudományos Bizottságának, az European Dermatology Fórumnak, az European Academy for Dermatology and Venerology-, a Historical Committee- és a EADV Scientific Board-nak. Vezetőségi tag az European Society of Investigative Dermatology-, EADV-, és az EADV Executive Committee-ben.

Szakmai munkáját elismerő díjakból, kitüntetések közül kiemelendő 1986 MDT Fekete Zoltán pályadíj, 1997-Széchenyi professzori ösztöndíj, Kaposi Mór emlékérem, 2013- EADV Scientific Achievement Award díja. 2014-ben nemzetközi szakmai munkájáért elnyerte az *International League of Dermatological Societies: ILDS Award: Certificate of Appreciation-t*.

2009-ben a Német Tudományos Akadémia tagjai közé választotta.

Számos szakmai lap szerkesztőségének tagja: többek között a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, Journal of Investigative Dermatology (associate editor), Journal of Dermatological Sciences (editorial board member), Journal of American Academy of Dermatology, European Journal of Dermatology, Dermatology, Experimental Dermatology, Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV) és a Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG).

Intézetvezetésének számos próbaköve közül a legjelentősebb szakmai, szervezési és emberi feladatot követelt 2005-ben a Klinikával szakmai, oktatási és kutatási munkában is teljességgel összefonódó Országos Bőr-, Nemi-



kórtani Intézet megszüntetése, ennek kapcsán közel 50, a Klinika életében is aktívan részvevő munkatárs elbocsátását követően a feladatkörök betöltése és a szükséges szakemberek pótlása. A nagy tapasztalatot igénylő laboratóriumi és szakambulanciai munkakörök ismételt felépítése, az intézet működésének helyreállítása embert próbáló munkája mellett volt ereje elindítani a Klinika újjáépítését, melyre a fedezetet a *Nékám Alapítvány* pályázatával a Norvég Alapoktól nyert meg.

Intézetvezetésének első éveiben felújításra került az Allergológiai Laboratórium és Szakambulancia, az STD Szakambulancia, a Mikrobiológiai és az általa alapított Genetikai Laboratórium. A Norvég Alapok pályázatának elnyerésével a Klinika általános ambulanciájának kibővítésére, a magasföldszinti és IV. emeleti osztályok átépítésére került sor, valamint új oktatási helyiségek, rezidens és orvosi szobák létesültek. A felújítás kapcsán a Szövetani Laboratórium és a SUGÁRTERÁPIÁS RÉSZLEG is világszintű felszerelést kapott. Az építkezés feszes határidőinek megtartását komoly, a medicina szakterületét meghaladó szakmai tudással, ember feletti munkával érte el. E munka értékelésének visszajelzését elsőként Intézetében tapasztalhatta meg: a Klinika munkaközössége az átépítés alatt a betegellátást változatlanul, előzőekben megszokott intenzitással és szakmai szinten végezte.

Professzor Asszony optimista életszemléletét bizonyítja a Klinika további átépítésének teljesen elkészített, számos bizottság által jóváhagyott tervdokumentációja, valamint az Intézet könyvtárának a *Nékám Ősnyomatványok* tárolására is alkalmassá tevő (jelenleg is folyamatban levő) átépítése.

Intézetvezetése alatt a Klinika betegellátásának színvonala (minősége és hatékonysága) emelkedett, a szemeszterenként oktatott közel 1100 hallgató által is elismert magas oktatási színvonal megmaradt, olyan kutatási feltételek alakultak ki, melyek a hazai és nemzetközi tudományos világban is elismertek.

Professzor Asszony további aktív munkájához sok erőt és egészséget kívánnak munkatársai.

Dr. Temesvári Erzsébet

Fluorescein-izotiocianát kiváltotta fokozott perkután szenzibilizáció, különböző életkorú transzglutamináz-3 knockout egerekben

Fluorescein isothiocyanate induced enhanced percutaneous sensitization in transglutaminase-3 knockout mice in different age

BOGNÁR PÉTER DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR., NÉMETH ILONA,
HÁRSING JUDIT DR., KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr barrier funkciója szempontjából az epidermisz legkülső rétege, egy komplex protein-lipid struktúra, a „cornified cell envelope” kiemelt jelentőségű. Kialakításában a stabil izopeptid és protein-lipid kötéseket létrehozó transzglutaminázok nélkülözhetetlenek. A közelmúltban létrehozott transzglutamináz-3 knockout egértörzs bőr barrier funkciója nyugalmi körülmények közt azonban intaktnak bizonyult. Célunk az volt, hogy látens bőr barrier károsodást feltételezve vizsgáljuk a törzs fogékonyságát a fluorescein-izotiocianát – dibutil-ftalát kontakt dermatitisz modelben, valamint a fluorescein-izotiocianát transz-epidermális penetrációját, két-foton lézermikroszkóppal in vivo is jellemezzük. Feltételezve a bőr barrier funkciójának életkorral való hanyatlását, a szenzibilizációs kísérleteket különböző életkorú (8-12 hetes, 6 hónapos, 18 hónapos) egereken is elvégeztük. A transzglutamináz-3 knockout egerek mindegyik korcsoportban fokozott szenzibilizációs hajlamot mutattak, ugyanakkor ennek mértékében nem találtunk különbséget a korcsoportok között. In vivo vizsgálatok során a fluorescein-izotiocianát fokozott epidermális penetrációját észleltük transzglutamináz-3 knockout egerekben. Eredményeink alapján a transzglutamináz-3 konckout egértörzs funkcionális bőr barrierje károsodott, a transzglutamináz-3 funkciója szükséges az intakt bőr barrier kialakulásához.

Kulcsszavak:
bőr barrier funkció - kontakt
szenzibilizáció - bőröregedés -
transzglutamináz-3 -
fluorescein-izotiocianát - dibutil-ftalát

SUMMARY

Cornified cell envelope as the outermost skin layer is of great significance in skin barrier function. During its assembly, members of the transglutaminase enzyme family catalyze formation of stable cross-linked proteins and protein-lipid complexes. The recently generated transglutaminase-3 knockout mice have failed to show any overt alteration in skin barrier under normal circumstances. Our goal was to elucidate a presumably latent skin barrier defect by observing the contact dermatitis response upon fluorescein-isothiocyanate-dibutyl-phtalate treatment. Furthermore we characterized the transepidermal penetration of fluorescein-isothiocyanate in vivo by two-photon microscopy. We investigated also the possible age-aggravated skin barrier perturbations by sensitization in mice with different age (8-12 weeks, 6 and 18 months). We could detect a significantly higher rate of fluorescein-isothiocyanate-dibutyl-phtalate induced contact dermatitis among transglutaminase-3 knockout mice, regardless of the age of the animals. Furthermore, we could observe a more invasive transepidermal fluorescein-isothiocyanate penetration pattern in knockout mice. Taking our findings together we could observe that transglutaminase-3 knockout mice exhibit a functionally defective skin barrier, thus the enzymatic activity of transglutaminase-3 is necessary for the development of a functionally intact skin barrier.

Key words:
skin barrier function - contact
hypersensitivity - skin ageing -
transglutaminase-3 - fluorescein-
isothiocyanate - dibutyl-phatale

A bőr egyik legfontosabb fiziológiai szerepe a megfelelő fiziko-kémiai és immunológiai barrier funkció, a külvilág felől érkező változatos károsító noxák elleni védelem biztosítása, valamint a transepidermális vízvesztés (TEWL) fi-

ziológias értékeken belüli szabályozása. A barrier funkció szempontjából kiemelt jelentőségű a külvilággal közvetlenül érintkező epidermisz legkülső, hámlás révén folyamatosan megújuló, elszarusodó rétege, az ún. „cornified cell

envelope” (CE), mely ellenálló, többszörösen keresztkötött, komplex protein-lipid struktúra (1). A CE kialakításában résztvevő struktúrproteinek (pl. involucrin, lorocrin, filaggrin, SPRs) izopeptid és protein-lipid (ceramid) komplexek kovalens kötésekkel keresztüli stabilizálásáért a transzglutamináz enzimes család tagjai felelősek (2, 3). A bőr teljes fiziko-kémiai barrier struktúrájának kialakításában a CE („air-liquid barrier”) mellett fontos a stratum granulosum (SG2) rétegében található tight junction-ök (TJ) említése is („liquid-liquid interface barrier”). A bőr rezidens és tranzienst immunsejtjei azonban a fentiekkel párhuzamosan egy állandó „immun surveillance”-t, „immunológiai barrier” is fenntartanak. A fiziko-kémiai és immunológiai bőrbarrier funkció szoros és kölcsönös kapcsolatban áll egymással. Az immunológiai barrier kulcsfontosságú sejtjei a Langerhans sejtek, melyek nyúlványaikkal nyugalmi állapotban elérik a TJ réteg alatti területeket, azonban „danger” szignálok hatására kialakuló „inflammosómában” nyúlványaik a TJ réteg fölötti területekről is képesek antigén prezentációra (4). A Langerhans sejtek központi szerepe az antigén prezentáción keresztül a kontakt szenzibilizáció kialakulásának folyamatában régóta ismert (5), újabban azonban egyéb professzionális antigén prezentáló sejteket is leírtak, melyek szerepe szintén nem elhanyagolható (6). A szenzibilizációs fázisban kialakuló „inflammosoma” magára a fizikai bőr barrierre is hatással van, így fontos a megfelelő, a káros noxát elimináló, azonban a saját integritást megtartó mechanizmusok közti reguláció. A bőr barrier fiziko-kémiai, és immunológiai történéseinek időbelisége, kölcsönös egymásra hatása jelenleg intenzív kutatások tárgya, egyre több adattal rendelkezünk a veleszületett immunitás fontos közvetítő szerepéről (7). Az intakt CE a bőr barrier funkció szempontjából kiemelt jelentőségű. A fiziko-kémiai barrier diszfunkció és a szenzibilizáció kapcsolata leginkább az atópiás megbetegedések körében vizsgált, a legtöbb adattal a CE kialakításában szintén résztvevő filaggrin gén mutációiról rendelkezünk. Az atópiás dermatitis, ichthyosis vulgaris, Netherton-szindróma, valamint perkután szenzibilizáció kapcsolatáról is egyre több adat áll rendelkezésünkre (4, 8, 9). A transzglutamináz defektusok jelentősége a fokozott szenzibilizációs hajlamban még nem tisztázott.

A transzglutaminázok Ca²⁺ függő módon lizin és glutamin aminosavak között kovalens intra-, vagy intermolekuláris izopeptid kötésekkel hoznak létre, ez a folyamat az ún. „crosslinking”. Az eddig leírt nyolc – enzimatikusan is aktív – transzglutamináz közül a CE formálásában jelen ismereteink szerint a transzglutamináz-1 (TGM1), a transzglutamináz-3 (TGM3), valamint a transzglutamináz-5 (TGM5) vesz részt. A transzglutamináz-2 (TGM2) ubiquiter, számos funkciója mellett a bőr fiziológiai történései során az extracelluláris mátrix kialakításában és a sebgyógyulásban betöltött szerepe emelhető ki (2, 3). Lamelláris ichthyosisban szenvedő betegekben TGM1 mutációkat mutattak ki (10), ezzel összhangban a TGM1 knockout egerek abnormális, letális keratinizációs zavart mutatnak (11). A TGM5 mutációit acral peeling szindrómában szenvedők egy csoportjában sikerült először igazolni (12). Jelenleg nem ismerünk TGM3 defektushoz

kapcsolódó kórképet, azonban a TGM3-at, mint autoantigént igazolták dermatitis herpetiformisban (13).

John és mtsai. 2012-ben publikált adatai (14) alapján a TGM3 knockout (TGM3^{-/-}) egerek fizikai-kémiai és strukturális bőr barrierje a szőrzet kisfokú szerkezeti eltérései mellett intaktnak bizonyult, azonban a knockout egerekből izolált corneocyták ultrahanggal létrehozott mechanikai stresszel szemben csökkent stabilitást mutattak.

Célkitűzés: Célul tűztük ki a TGM3^{-/-} egerek percutan szenzibilizációjának vizsgálatát a részletesen leírt, Th₂-polarizált fluoreszcein-izotiocianát (FITC) – dibutil-ftalát (DBP) késői típusú túlérzékenységi reakció (kontakt dermatitisz) egérmodellben (15, 16). Azon feltételezésből indultunk ki, hogy ha egy dominálan Th₁ immunválaszra hajlamos, C57BL/6 vad (WT) háttérű törzsön (17) létrehozott knockout törzs, egy Th₂ polarizált modellben is képes fokozott szenzibilizációt mutatni, akkor ennek hátterében nyugalmi körülmények közt nem kimutatható funkcionális bőr barrier defektus áll. Célunk volt továbbá a TGM3^{-/-} egér bőr fiziko-kémiai barrierjének pontosabb *in vivo* vizsgálata is. Tekintettel a fiziko-kémiai, illetve immunológiai bőr barrier életkorral várható változásaira, a szenzibilizációt különböző életkorú, idősebb egereken is elvégeztük. Feltételezhető volt, hogy a TGM3^{-/-} egerek bőr barrier funkciója az életkor előrehaladtával azonos korú WT társaikéhoz viszonyítva gyorsabban romlik, így a szenzibilizációra való hajlamuk is növekedhet.

Anyag és módszer

A módszereket és az eredmények egy részét korábban már publikáltuk, így a részletes metodikai leírást tekintve utalunk a közleményre (18).

TGM3^{-/-} egértörzs

A TGM3^{-/-} egértörzset a Kölni Egyetemről (University of Cologne, Köln, Németország) Prof. Mats Paulson és Neil Smyth bocsátotta rendelkezésünkre. A háttér törzs a C57BL/6-os vad típus (WT) volt, kontrollként ezt a törzset alkalmaztuk. A szenzibilizációs kísérletekhez 8-12 hetes, 6, ill. 18 hónapos állatokat használtunk.

A flow-cytometriás analízist, szérumban IgE vizsgálatot, ill. a P. acnes kiváltotta *in vivo* assay-t, valamint az *in vivo* két-foton mikroszkópiát 8-12 hetes nőstény állatokon végeztük el.

Kontakt érzékenység kiváltása, a „mouse ear swelling test” (MEST, fülvastagodás teszt)

Az egerek (WT ill. TGM3^{-/-}) hasán kb. 1,5-2 cm²-es területet leborotváltunk, 24 óra múlva (1. nap) a területre 160 µl 0,5%-os FITC, vagy a kontroll csoportok esetében ugyanennyi oldószerként használt acetondibutil-ftalát oldatot helyeztünk 24 órán át tartó okklúziót biztosítva. Egy héttel később (8. nap) az előbbi kezelést megismételtük. A kísérlet 15. napján digitális mikrométer segítségével megmértük az egerek fülvastagságát (0 h), majd ezt követően mindkét fül hátsó oldalára 20 µl-t pipettáztunk az adott egérmél korábban is használt oldatból. A fülvastagságot ezt követően 24 és 48 órás időpontban értékeltük. Mindkét fül azonos időben mért átlagát használtuk statisztikai értékelésre. A 48 órás fülvastagság-mérést követően az állatok eutanáziája, a fülek, egyúttal a drenáló nyirokcsomók eltávolítása, valamint a retrobulbaris plexusból vérvétel is történt.

Szövettan

A füleket formalin oldatban fixáltuk, majd standard feldolgozást követően, 2 µm-es metszetekben hematoxylin-eosin (HE), valamint toluidinkék festés után vizsgáltuk. A HE festett metszetekben az epidermis hyperproliferációját, spongiosist és pörkök jelenlétét, a dermisben a gyulladáshoz infiltrátum mértékét értékeltük „0” (fiziológias állapot) ill. „+++” (masszív gyulladáshoz) között elhelyezkedő szemi-kvantitatív skálával. A toluidinkékkel festett metszeteken az előbbiektől függetlenül a subepidermalis, metachromasián festődő hízósejtek átlagos számát vizsgáltuk 5 látóteremben, 200x nagyítással. A hízó-

sejtszám szemikvantitatív kiértékelésére az alábbi skálát alkalmaztuk: 0-5 hízósejt = „0”, 5-10 hízósejt = „+”, >10 = „++”. A hízósejtszám az egy látótérben észlelt átlagos hízósejtszámot jelöli.

Flow-cytometria

A drenáló nyirokcsomókból (2-4 db/egér) készült sejtszuszpenziót CD3, CD4, ill. CD25, fluoreszcens festékkel konjugált antitestekkel (BD Biosciences) vizsgáltuk. (Becton Dickinson FACS Calibur, CellQuest program, n=5/csoport (8-12 hetes), 10^4 sejt/mérés.)

Szérum IgE

A 48 órás fülvastagodás időpontjában vett vérből nyert szérumban mértük az össz IgE koncentrációt (Mouse IgE ELISA KIT, BD Biosciences) (n=5/csoport, 8-12 hetes).

In vivo transzepidermális FITC penetráció mérése két-foton mikroszkópiával

Az állatokat intraperitoneális anaestheticummal elaltattuk, majd az egyik fülük ventrális oldalát pillanatragasztó segítségével szokványos

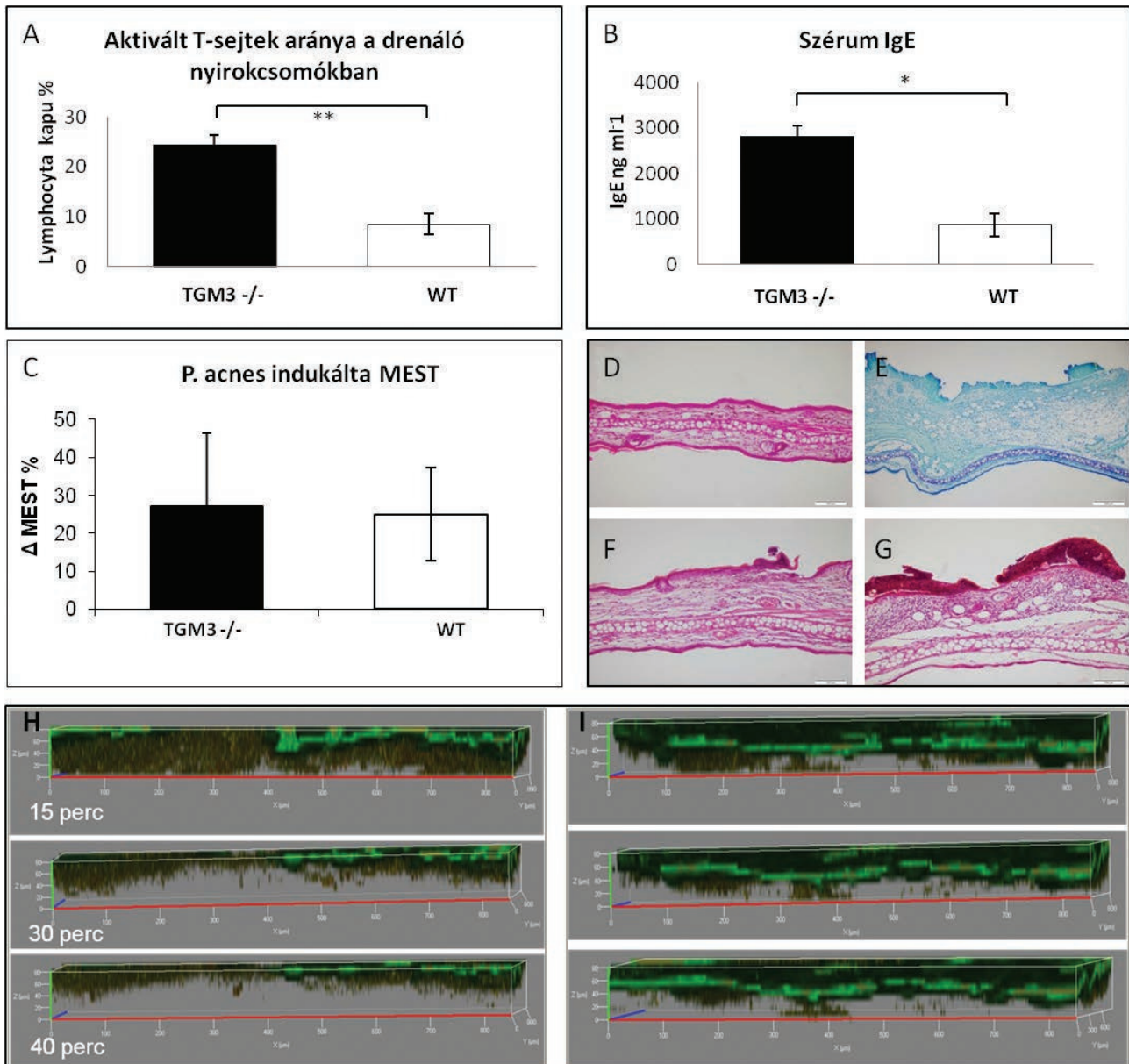
mikroszkópos tárgylemezhez rögzítettük. A dorsalis felszínre 2 μ l 50 mg/ml-es dimetil-szulfoxidban oldott FITC-et pipettáztunk, majd az oldat száradása után két-foton lézermikroszkóppal követtük a FITC penetrációját in vivo. A mérést az ellenoldali fülön is elvégeztük. (Carl Zeiss LSM 7 MP, excitációs hullámhossz 795 nm, n=3/csoport, 8-12 hetes).

Propionibacterium acnes kiváltotta MEST

Az állatok bal fülének dorsalis-proximális területére subepidermálisan 20 μ l PBS-ben szuszpendált 10^{14} CFU-t tartalmazó *P. acnes*-t, a jobb fülbe kontrollként 20 μ l PBS-t injektáltunk. A kialakuló gyulladásos választ 48 óra múlva MEST-el értékeltük (n=3/csoport, 8-12 hetes).

Eredmények

Eredményeink egy része már publikálásra került (18). Igazoltuk, hogy 8-12 hetes TGM3^{-/-} egerek fokozott per-



1. ábra

Fiatal (8-12 hetes) TGM3^{-/-} egerek fokozott szenzibilizálhatósága, a FITC-DBP modellben. (A): FITC kezelt TGM3^{-/-} egerek nyirokcsomóiban emelkedett aktivált T-sejt arány, (B): FITC kezelt TGM3^{-/-} egerekben emelkedett szérumban az össz IgE szint, (C): *P. acnes* kiváltotta azonos mértékű gyulladás TGM3^{-/-} és WT egérben, (D): vivóanyaggal kezelt WT egérfül, (E): FITC kezelt TGM3^{-/-} egérfül, toluidinkék, (F): FITC kezelt WT, (G): FITC kezelt TGM3^{-/-} egérfül, (H): in vivo FITC penetráció WT, (I): FITC penetráció TGM3^{-/-}

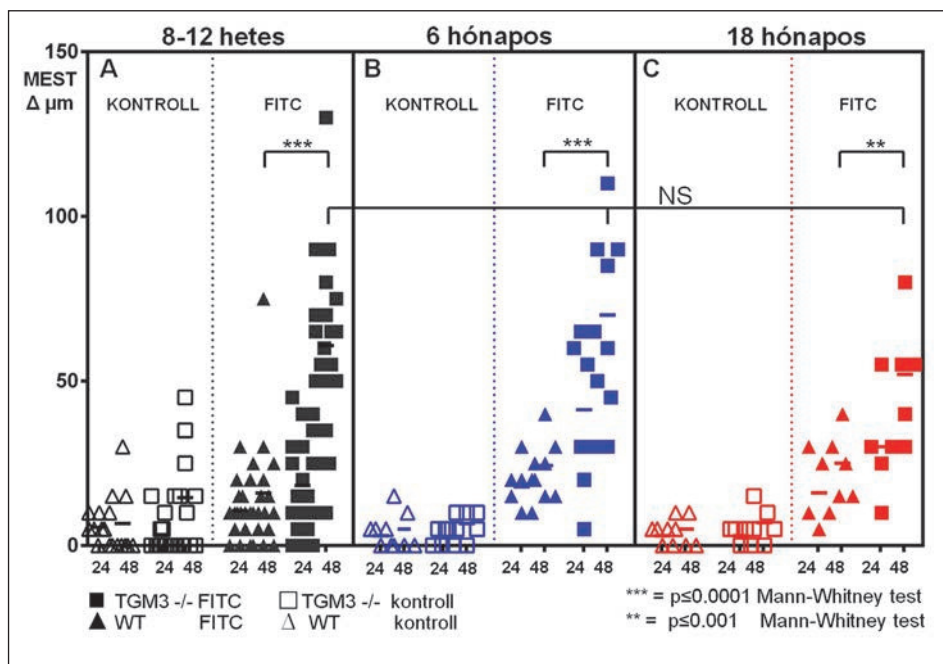
kután szenzibilizációs hajlamot mutatnak a FITC-DBP modellben. A FITC szenzibilizált TGM3^{-/-} egerek fokozott MEST válasza mellett (2A. ábra), a nyirokcsomókban a CD4, CD25 pozitív, aktivált T-sejtek aránya (1A. ábra), valamint a szérumban a szérumban a FITC kezelt WT csoporthoz viszonyítva. Ahhoz, hogy értékelni tudjuk a fokozott szenzibilizációs hajlamot, igazolnunk kellett, hogy a knockout egerek immun reaktivitása nem tér el a vad genotípusúakétól. Ennek tisztázására végeztük el az intradermális *P. acnes* tesztet, melynek során az epidermális barriert kiiktatva az antigént közvetlenül a dermiszbe jutattuk.

A kialakult gyulladás intenzitásában nem volt különbség a knockout és WT csoportok között (1C. ábra).

Az in vivo két-foton mikroszkópos mérések során úgy találtuk, hogy a FITC a TGM3^{-/-} egerek epidermiszén gyorsan áthatol, jól látható fluoreszcens „frontvonalat” mutat (1I. ábra), míg a WT egerek esetében a FITC tovább időzik az epidermisz felszínén és sokkal kisebb (mintegy $4,5 \pm 0,5$ relatív) fluoreszcencia intenzitást mutat a dermiszben (1H. ábra).

A FITC szenzibilizált állatok maximális fülvastagodását a 48. órában észleltük, mely szignifikánsan különbözött a WT állatokétól (8-12 hetes populáció TGM3^{-/-}: $61 \pm 27 \mu\text{m}$, WT: $16 \pm 18 \mu\text{m}$, $p \leq 0,0001$) (2A. ábra). A FITC kezelt 6 hónapos TGM3^{-/-} egerek 48 órában mért átlagos MEST-je $70 \pm 28 \mu\text{m}$ volt, míg ez az érték WT egerek esetében $24 \pm 9 \mu\text{m}$ -nek bizonyult, a magasan szignifikáns ($p \leq 0,0001$) különbség így ebben a korcsoportban is igazolható volt (2B. ábra). A 18 hónapos FITC kezelt populációkban mért értékek alapján az idős TGM3^{-/-} egerek szenzibilizációs hajlama is hasonlóan bizonyult a fiatalabb TGM3^{-/-} populációban tapasztaltakkal (TGM3^{-/-}: $52 \pm 18 \mu\text{m}$, WT: $25 \pm 11 \mu\text{m}$, $p \leq 0,001$) (2C. ábra). A TGM3^{-/-} egerek átlagos élettartama két év körüli, eredményeink alapján a TGM3^{-/-} egerek fokozott szenzibilizálhatósága az életkor előrehaladásával nem módosult.

A szövettani kiértékelés során a MEST méréseknek megfelelő képet találtunk. Míg oldószer kezelés mellett sem a WT, sem a TGM3^{-/-} populációban nem észleltünk



2. ábra
MEST különböző életkorú TGM3^{-/-} és WT egerekben

Csoportok	Epidermális hyperplasia	Dermális infiltrátum	Hízósejtek
TGM3 ^{-/-} FITC	++	++	++
TGM3 ^{-/-} kontroll	0	0	++
WT FITC	+	+	++
WT kontroll	0	0	++

1. táblázat
FITC-DBP szenzibilizáció szemikvantitatív szövettani kiértékelése (összes korcsoport)

gyulladásos jeleket (1D. ábra), addig FITC-el kezelt WT állatok esetében mérsékelt gyulladásos jelek már megfigyelhetők voltak (1F. ábra), melyek a TGM3^{-/-} populációban jól láthatóan nagyobb mértékűnek mutatkoztak (1G. ábra). A hízósejtek számában nem észleltünk különbséget az egyes csoportok között (1E. ábra, ill. 1. táblázat). A szövettani eredményekben korcsoportonkénti különbséget nem találtunk.

Összefoglalás

Kísérleteinkben igazoltuk, hogy a TGM3^{-/-} egértörzs, bár nyugalmi körülmények között, ill. strukturálisan intakt bőr barrierral rendelkezik, kontakt szenzibilizációra azonban lényegesen fogékonyabb. Tekintettel arra, hogy TGM3^{-/-} background C57BL/6 törzs inkább Th₁ típusú immunválaszra hajlamos (17), a kísérletek szenzitivitása érdekében a Th₂-polarizált immunválaszt provokáló FITC-DBP modellt választottuk (15). A kontakt szenzibilizálhatóság iránti fogékonyságban életkori különbséget azonban nem tudtunk kimutatni. A pusztán intrinsic módon idősödő CE is az életkor előrehaladásával számos funkcionális, strukturális, valamint genexpressziós elté-

rést mutat. Példaként említhető a csökkenő filaggrin, és loricrin expresszió, a növekvő TGM1 expresszió, ezzel szemben a TGM3 kismértékben csökkenő expressziója is (19, 20), ezek a változások a bőr barrier funkció általános hanyatlásának irányába mutatnak, bizonyos anyagok transzepidermális penetrációja fokozódhat. A fenti változásától függetlenül azonban egy másik fontos tényező is megjelenik: a bőr immunrendszere is „öregszik”, idősebb populációban a késői típusú túlérzékenységi reakció kiválthatósága csökken (21, 22). Kísérleteink tanúsága szerint a TGM3^{-/-} törzsben fokozott szenzibilizációs hajlam közel azonos mértékű marad, sem növekedést, sem szignifikáns csökkenést nem mutat. Két-foton mikroszkópos méréseinkkel a haptén FITC knockout egérbőrön való eltérő penetrációját in vivo is igazolni tudtuk. Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a transzglutamináz-3 enzimaktivitása is szükséges az intakt bőr barrier funkció kialakulásához, a TGM3^{-/-} egér, akár egy új látens bőr barrier egérmódelként is szerepelhet.

IRODALOM

1. Candi E., Schmidt R., Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2005) 6(4), 328-340.
2. Hitomi K.: Transglutaminases in skin epidermis. *Eur J Dermatol.* (2005) 15(5), 313-319.
3. Eckert R. L., Sturniolo M. T., Broome A. M. és mtsai.: Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol.* (2005) 124(3), 481-492.
4. Kubo A., Nagao K., Amagai M.: Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* (2012) 122(2), 440-447.
5. Kripke M. L., Munn C. G., Jeevan A. és mtsai.: Evidence that cutaneous antigen-presenting cells migrate to regional lymph nodes during contact sensitization. *J Immunol.* (1990) 145(9), 2833-2838.
6. Honda T., Egawa G., Grabbe S., Kabashima K.: Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2013) 133(2), 303-315.
7. Kuo I. H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L. A.: The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 131(2), 266-278.
8. Sandilands A., Smith F. J., Irvine A. D., McLean W. H.: Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2007) 127(6), 1282-1284.
9. Furio L., Hovnanian A.: Netherton syndrome: defective kallikrein inhibition in the skin leads to skin inflammation and allergy. *Biol Chem.* (2014) 395(9), 945-958.
10. Huber M., Rettler I., Bernasconi K. és mtsai.: Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science.* (1995) 267(5197), 525-528.
11. Matsuki M., Yamashita F., Ishida-Yamamoto A. és mtsai.: Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1998) 95(3), 1044-1049.
12. Cassidy A. J., van Steensel M. A., Steijlen P. M. és mtsai.: A homozygous missense mutation in TGM5 abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am J Hum Genet.* (2005) 77(6), 909-917.
13. Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B. és mtsai.: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* (2002) 195(6), 747-757.
14. John S., Thiebach L., Frie C. és mtsai.: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is required for proper hair development, but not the formation of the epidermal barrier. *PLoS One.* (2012) 7(4), e34252.
15. Dearman R. J., Kimber I.: Role of CD4(+) T helper 2-type cells in cutaneous inflammatory responses induced by fluorescein isothiocyanate. *Immunology.* (2000) 101(4), 442-51.
16. Shigeno T., Katakuse M., Fujita T. és mtsai.: Ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic dermatitis in mice. *Immunology.* (2009) 128 (1 Suppl), e849-857.
17. Takeshita K., Yamasaki T., Akira S. és mtsai.: Essential role of MHC II-independent CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 in contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate in the mouse. *Int Immunol.* (2004) 16(5), 685-695.
18. Bognar P., Nemeth I., Mayer B. és mtsai.: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3 knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) 134(1), 105-111.
19. Ghadially R., Brown B. E., Sequeira-Martin S. M. és mtsai.: The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* (1995) 95(5), 2281-2290.
20. Rinnerthaler M., Duschl J., Steinbacher P. és mtsai.: Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin. *Exp Dermatol.* (2013) 22(5), 329-335.
21. Vukmanovic-Stejić M., Rustin M. H., Nikolich-Zugich J., Akbar A. N.: Immune responses in the skin in old age. *Curr Opin Immunol.* (2011) 23(4), 525-531.
22. Temesvári E., González R., Marschalkó M., Horváth A.: Age dependence of diphenylcyclopropanone sensitization in patients with alopecia areata. *Contact Dermatitis.* (2004) 50(6), 381-382.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Epidermolysis bullosa epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálata

Epidemiological and molecular genetic examination in epidermolysis bullosa

MEDVE CZ MÁRTA DR.¹, BECKER KRISZTINA DR.¹, SILLÓ PÁLMA DR.¹, KATONA MÁRIA DR.², SZŐCS HAJNAL IRÉN DR.³, HATVANI ZSÓFIA DR.¹, VIRÁGH ZSÓFIA DR.⁴, GLÁSZ-BÓNA ANNAMÁRIA DR.¹, RÁCZ EMÓKE DR.⁵, HORVÁTH BARBARA DR.⁵, LEPESI-BENKŐ RÉKA¹, MAZÁN MERCÉDESZ¹, PINTÉR DÓRA¹, MAYER BALÁZS DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹, Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Gyermekek Bőrgyógyászat Szakrendelés, Budapest, Magyarország², Men for Care Egészségügyi Központ, Százhalombatta, Magyarország³, Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Bőrgyógyászati Szakambulancia és Lymphoedema Rehabilitációs Osztály, Budapest, Magyarország⁴, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a genodermatosisok közé tartozó hereditár epidermolysis bullosa betegségcsoport magyarországi epidemiológiai és molekuláris genetikai vizsgálatáról számolnak be. Az epidermolysis bullosa dystrophica fenotípusú betegek körében a COL7A1 gén c.425A>G rekurráló splice-site mutációját kiemelkedő gyakoriságúnak találták.

Kulcsszavak:
epidermolysis bullosa - epidemiológia - genetika

SUMMARY

The authors report on the epidemiological and molecular genetic examination in hereditary epidermolysis bullosa, in Hungary.

The recurring splice-site mutation c.425A>G of COL7A1 gene was found with outstanding high frequency among patients with epidermolysis bullosa dystrophica phenotype.

Key words:
epidermolysis bullosa - epidemiology - genetics

Az örökletes hólyagos betegségek közé tartozó hereditár epidermolysis bullosa (EB) betegségcsoportra a hám fokozott sérülékenysége jellemző, mechanikai traumát követően vagy látszólag spontán, a bőrön és a nyálkahártyákon hólyagképződés zajlik (mechano-bullosus genodermatosis). Az EB számos, klinikailag sokszínű alcsoportjának hátterében elsősorban a bőr bazálmembrán zóna (BMZ) másnéven dermo-epidermális junkciós zóna (DEJZ) struktúrproteinjeit meghatározó gének mutációi állnak (1, 2, 3, 4, 5).

A hereditár epidermolysis bullosa klasszifikációja

Az EB klasszikus klinikai felosztása a korábbiakban el-

sősorban a bőr BMZ-ban zajló hólyagképződés szintjét figyelembe vevő módon történt: 1. intraepidermális (epidermolítikus), 2. intralamina lucida (lamina lucidolítikus), 3. sublamina densa (dermolítikus). Az elmúlt két évtizedben a genodermatosisok kutatása világszerte felgyorsult. A bevezetett új molekuláris technológiák segítségével a klinikailag, hisztológiailag és prognosztikailag is jelentősen különböző epidermolysis bullosa alcsoportok hátterében sikerült az érintett target proteinek és az ezeket meghatározó gének azonosítása. Az EB négy fő klinikai típusa a következő: EB simplex (EBS), junctionalis EB (JEB), dystrophias EB (DEB) és a Kindler szindróma (6, 7, 28) (1. táblázat).

A bőr lízisének szintje	Fő klinikai EB típusok	Fő klinikai EB altípusok	Betegség gén	Target fehérje
Intraepidermális („epidermolítikus”)	EBS	Szuprabazális EBS Bazális EBS	<i>TGM5</i> <i>PKP1</i> <i>DSP</i> <i>JUP</i> <i>KRT5</i> <i>KRT14</i> <i>PLEC1</i> <i>EXPH5</i> <i>DST</i>	Transzglutaminase 5 Plakophilin-1 Desmoplakin Plakoglobin Keratin-5 Keratin-14 Plectin Exophilin 5 (Slac2-b) Bullous pemphigoid antigén-1 (BPAG1, BP230)
Intralamina lucida („lamina lucidolítikus”)	JEB	JEB, generalizált JEB, lokalizált	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>COL17A1</i> <i>ITGA6, ITGB4</i> <i>ITGA3</i> <i>COL17A1</i> <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>ITGA6, ITGB4</i>	Laminin-332 (laminin 5) XVII. típusú kollagén* α6β4 integrin α3 integrin subunit XVII. típusú kollagén* Laminin-332 (laminin 5) α6β4 integrin
Sublamina densa („dermolítikus”)	DEB	Domináns DEB Recesszív DEB	<i>COL7A1</i> <i>COL7A1</i>	VII. típusú kollagén VII. típusú kollagén
Kevert	Kindler szindróma	–	<i>KIND1</i>	Fermitin family homolog 1 (Kindlin-1)
EBS epidermolysis bullosa simplex JEB junctionalis epidermolysis bullosa (EB junctionalis) DEB dystrophiás epidermolysis bullosa (EB dystrophica) * másnéven BPAG2 (bullous pemphigoid antigén-2) vagy BP 180				

1. táblázat

Az EB fontosabb klinikai típusai és háttérben álló gén/fehérje rendszerek („Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification” JAAD 2014 70,1103-26 ajánlása alapján)

Az EB klasszifikációja, az új molekuláris genetikai eredmények és a nemzetközi konszenzus konferenciák ajánlásainak figyelembevételével időről-időre revízióra szorul. Az elmúlt évben a korábban széleskörűen alkalmazott, elsősorban klinikai megfigyeléseken alapuló nomenklatúra eliminálása mellett új terminológia bevezetésére, valamint újabb fenotípusok integrálására került sor (6, 7) (2. táblázat).

A hereditér epidermolysis bullosa epidemiológiai sajátosságai

Az Európai Unió országaiban azokat a megbetegedéseket hívják ún. ritka betegségnek, amelyek 10.000 emberből ötnél kevesebbet érintenek (prevalencia 1:2.000) (7). A hereditér EB is a ritka betegségek közé tartozik. A hereditér EB panetnikus, így valamennyi kontinensen és rasszban előfordul, azonban epidemiológiai megoszlása más genodermatosiskhoz hasonlóan sajátos és jelentős geográfiai és etnikai eltéréseket mutathat, ennek háttérben gyakran földrajzi vagy szociokulturális izoláció áll. A hereditér EB becsült incidenciája világszerte 1:20.000 körüli, ami az EB összgyakoriságát tükrözi, altípusonként és egyes populációnként ettől figyelemre-méltó eltérés észlelhető (7). Magyarországon közel 150 hereditér EB betegségben szenvedő beteget ismertünk fel, melyek jelentős hányada Klinikánk gondozása alatt állt az elmúlt két évtizedben, míg másokat a családi anamnézis alapján azonosítottunk. A betegek közel

51%-a EBS, 3%-a JEB, 33%-a domináns DEB és 13% recesszív DEB diagnózisú, Kindler szindrómát 2 esetben észleltünk (8).

Országos Epidermolysis Bullosa Centrum – DEBRA Hungary

Az EB betegek kivizsgálását és multidiszciplináris gondozását Magyarországon a Semmelweis Egyetem Bőr-, Némikórtani és Bőronkológiai Klinikáján működő, 1995-ben alapított Országos Epidermolysis Bullosa Centrum végzi, ami DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) nemzetközi szervezetbe DEBRA Hungary néven integrálódott (www.debra-hungary.com) (9, 29). A Centrum feladata a speciális egészségügyi ellátás szervezése mellett az oktatás és a széleskörű ismeretterjesztés is, ami az esetenként stigmatizáló bőrtünetekkel rendelkező betegek társadalmi beilleszkedését, elfogadottságát könnyíti meg.

A hereditér epidermolysis bullosa diagnosztikája

Az EB kivizsgálása során a klinikai kép, az egyéni és családi anamnézis, a családfa és az öröklődésment elemzése szükséges. A bőrtünetek mellett egyéb extracután komplikációk és tünetek felkutatása társszakkák bevonásával történhet. A diagnosztika fontos eleme a hisztopatológiai verifikáció. Szöveti mintavétel a spontán vagy mechanikai provokációt követően képződött bullák esetében sebészi kimetszéssel vagy punch biopsziával történik. A rutin hematoxin-eozin hisztopatológiai vizs-

Fő EB típusok	Fő EB altípusok	További EB altípusok
EBS	Szuprabazális EBS Bazális EBS	Acralis peeling skin szindróma (APSS) EBS superficialis (EBSS) Acantholyticus EBS (EBS-acanth) „Skin fragility” szindrómák – Desmoplakin deficiencia (EBS-desmoplakin) – Plakoglobin deficiencia (EBS-plakoglobin) – Plakophilin deficiencia (EBS-plakophilin) EBS, lokalizált (EBS-lok) ¹ EBS, generalizált súlyos (EBS-gen súlyos) ² EBS, generalizált intermed (EBS, gen intermed) ³ EBS foltos pigmentációval (EBS-MP) EBS migráló, circiner (EBS-migr) EBS, autoszomális recesszív K14 (EBS-AR K14) EBS izomdystrophiával (EBS-MD) EBP pylorusatresiával (EBS-PA) EBS, Onga-variáns (EBS-Og) EBS, autoszomális recesszív-BP230 deficiencia (EBS-AR BP230) EBS, autoszomális recesszív-exophilin 5 deficiencia (EBS-AR exophilin 5)
JEB	JEB, generalizált JEB, lokalizált	JEB, generalizált súlyos (JEB-gen súlyos) ⁴ JEB, generalizált intermed (JEB-gen intermed) ⁵ JEB pylorusatresiával (JEB-PA) JEB, késői (JEB-Lo) JEB, respiratorikus és renális érintettséggel (JEB-RR) JEB, lokalizált (JEB-lok) JEB, inversa (JEB-inv, JEB-I) JEB-LOC (laryngo-onycho-cutan) szindróma
DEB	Domináns DEB (DDEB) Recesszív DEB (RDEB)	DDEB, generalizált (DDEB-gen) ⁶ DDEB, acralis (DDEB-ac) DDEB, praetibiális (DDEB-Pt) DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr) DDEB, csak körömdystrophia (DDEB-no) DDEB, neonatalis bullosus dermolysis (DDEB-BDN) RDEB, súlyos generalizált (RDEB-Sg) ⁷ RDEB, generalizált intermed (RDEB-gen intermed) ⁸ RDEB, inversa (RDEB-inv, RDEB-I) RDEB, lokalizált (RDEB-loc) RDEB, praetibiális (RDEB-Pt) RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr) RDEB, centripetalis (RDEB-Ce) RDEB, neonatalis bullosus dermolysis (RDEB-BDN)
Kindler szindróma	Kindler szindróma	–

¹ Korábban EBS, Weber-Cockayne, ² Korábban EBS, Dowling-Meara, ³ Korábban EBS, Kőbner, ⁴ Korábban JEB, Herlitz, ⁵ Korábban JEB, nem-Herlitz, ⁶ Korábban DDEB, Cockayne-Touraine és Pasini, ⁷ Korábban RDEB, Hallopeau-Siemens, ⁸ Korábban RDEB, nem-Hallopeau-Siemens

2. táblázat

Az EB fenotípus klinikai klasszifikációja („Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification” JAAD 2014 70,1103-26 ajánlása alapján)

gálat nem informatív, ezért elsősorban a minta immunfluoreszcens antigén mapping és ultrastrukturális, elektronmikroszkópos elemzése szükséges. Az immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálat a BMZ proteinek mennyiségének immunhisztokémiai módszerekkel történő meghatározására és a hólyagalaphoz ill. a hólyagfedélhez viszonyított festődésük – ezáltal a hólyagképződés szintjének – meghatározására szolgáló módszer. A bőrbioptizás mintát számos BMZ komponens ellen irányuló antitesttel, kontroll bőrminta jelenlétében festjük. A festődésnek a

hólyagfedélhez vagy a hólyagalaphoz való viszonya, mintázata, intenzitása alapján következtetünk a hólyagképződés szintjére és az adhéziós fehérjék mennyiségére (1. és 2. ábra). Molekuláris genetikai vizsgálat, mutáció analízis a célmolekula azonosítását követően indikálható (10).

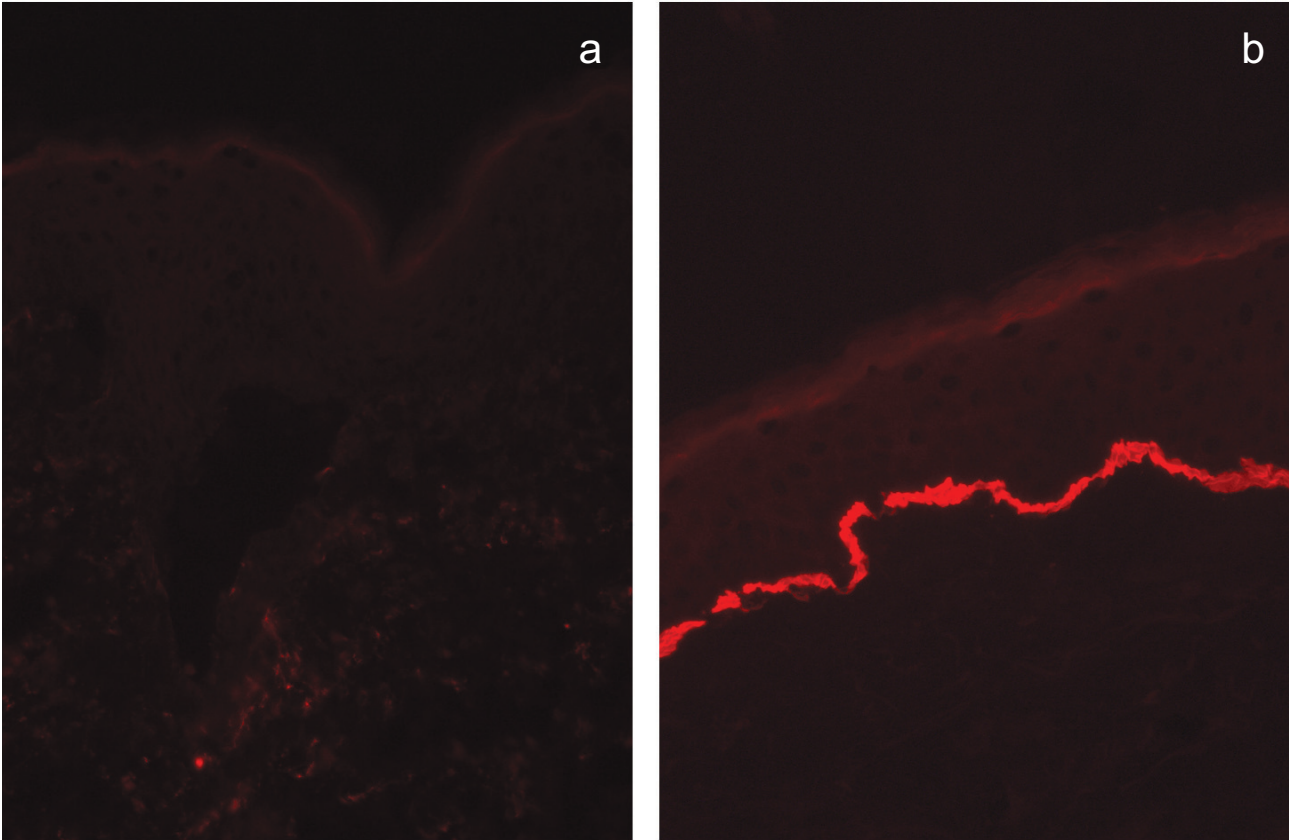
A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Genetikai Laboratóriumában számos genodermatosis háttérben álló gén vizsgálatát végzik. A vizsgált gének egy része a hereditér EB etiológiájában játszik szerepet (11-18), a továbbiak egyéb genodermatosis-

Genodermatosis	OMIM szám	Gén	Fehérje
Epidermolysis bullosa simplex	OMIM 131760 OMIM 131800 OMIM 131900	<i>KRT5, KRT14</i>	Keratin-5, Keratin-14
Dowling-Degos-1 betegség (DDD1) Epidermolyticus palmoplantaris keratoderma (Vörner típus)	OMIM 179850 OMIM 144200	<i>KRT5</i> <i>KRT9</i>	Keratin-5 Keratin-9
Epidermolyticus hyperkeratosis (epidermolyticus ichthyosis, bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma)	OMIM 113800	<i>KRT1, KRT10</i>	Keratin-1, Keratin-10
Monilethrix	OMIM 158000	<i>KRT81 (KRTHB1)</i> <i>KRT83 (KRTHB3)</i> <i>KRT86 (KRTB6)</i>	Haj cortex keratinok (Keratin-81, Keratin-83, Keratin-86)
Epidermolysis bullosa junctionalis	OMIM 226700 OMIM226650	<i>LAMA3, LAMB3,</i> <i>LAMC2</i>	Laminin-332
Epidermolysis bullosa dystrophica	OMIM 131750 OMIM 226600	<i>COL7A1</i>	VII. típusú kollagén
Hailey-Hailey betegség (pemphigus chronicus benignus familiaris)	OMIM 169600	<i>ATP2C1</i>	2C1-típusú ATP-áz, Ca (2+)-transzporter (PMR1/SPCA Ca2+/Mn2+-transzport ATP-áz)
Darier betegség (dyskeratosis follicularis)	OMIM 124200	<i>ATP2A2</i>	Sarco/endoplasmaticus reticulum Ca(2+)-ATP-áz-2 izofорма (SERCA2)
Lamellaris ichthyosis-1 Autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok (Harlequin ichthyosis, lamellaris ichthyosis-2, congenitalis ichthyosiform erythroderma)	OMIM 242300 OMIM 242500 OMIM 601277	<i>TGMI</i> <i>ABCA12</i>	Keratinocita transzglutamináz-1 ATP-kötő/casette-transzporter (A12-típus)
Comel-Netherton szindróma (ichthyosis linearis circumflexa)	OMIM 256500	<i>SPINK5, (LEKTI)</i>	Serin proteáz inhibitor, Kazal-5 típus
Conradi-Hünemann-Happle szindróma (X-hez kötött domináns chondrodysplasia punctata-2: CDPX2)	OMIM 302960	<i>EBP</i>	Delta(8)-delta(7) szterol-izomeráz (emopamil-kötő protein)
Marie-Unna hereditér hypotrichosis-1 (MUHH1)	OMIM 146550	<i>HR</i> („hairless gén) szabályozó régió	„Hairless” protein transzkripció faktor (<i>U2HR</i>)
Sjögren-Larsson szindróma	OMIM 270200	<i>ALDH3A2</i>	Zsír-aldehid dehidrogenáz enzim (FALDH)
Oculocutan albinizmus (OCA) IA típus	OMIM 203100	<i>TYR</i>	Tirozináz enzim

OMIM: (Online Mendelian Inheritance in Man) online adatbázis, a genetikai kötődéssel rendelkező betegségek katalógusa.

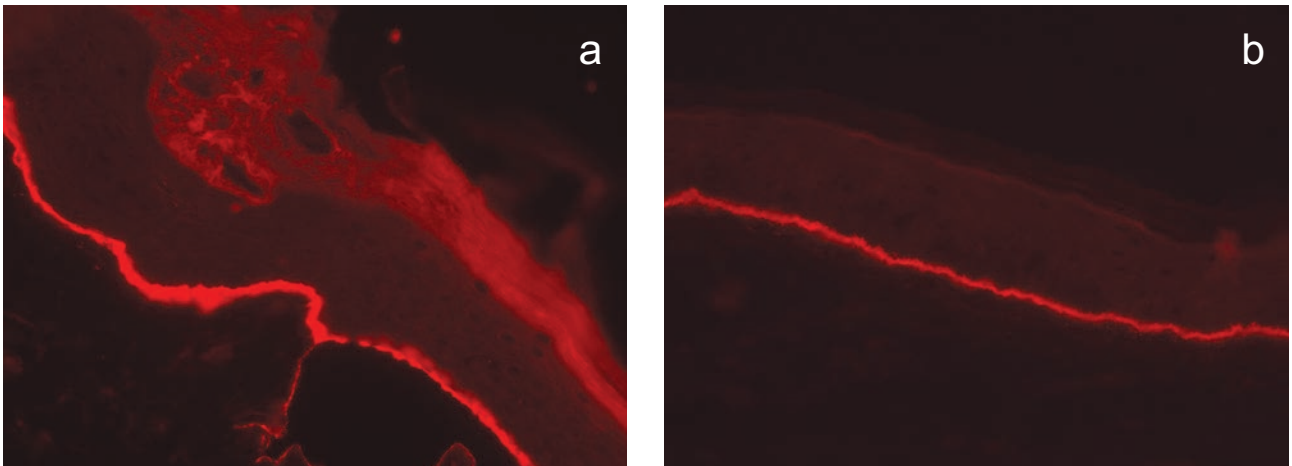
3. táblázat

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Genetikai Laboratóriuma által vizsgált genodermatosisok és gének



1. ábra

Junctionalis epidermolysis bullosa (JEB), súlyos generalizált forma (korábbiakban Herlitz variáns) immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálata (Laminin-332 festés) *a*: kiterjedt résképződés a lamina lucidában, a Laminin-332 festődés komplett hiánya, *b*: normál kontroll bőrminta, megtartott Laminin-332 festődés (GB3-Cy3 festés, 100x)



2. ábra

Domináns dystrophias epidermolysis bullosa (DDEB) immunfluoreszcens antigén mapping vizsgálata (VII. típusú kollagén festés) *a*: dermolyticus, az anchor rostok (VII. típusú kollagén) szintjén történő résképződés, megtartott VII. típusú kollagén festődéssel, *b*: normál kontroll bőrminta, megtartott VII. típusú kollagén festődés (LH7.2-Cy3 festés, 100x)

sok (pl. ichthyosisok, epidermolyticus palmoplantaris keratoderma, Darier betegség, Hailey-Hailey betegség) kóroki tényezői (19-26) (3. táblázat).

Vizsgálataink során számos új, az irodalomban korábbiakban nem publikált gén mutációt azonosítottunk, ami

a genotípus-fenotípus korreláció pontosabb megismeréséhez vezetett. Esetismertetéseink között a recesszív epidermolysis bullosa dystrophica (RDEB) ismert komplikációi között számon tartott carcinoma spinocellulare mellett (11, 15, 18) a secunder reaktív renalis és pulmo-

nalis amyloidosisra hívtuk fel az elsők között a figyelmet (11). Epidermolysis bullosa simplex (EBS) esetében a bazális keratin gének vizsgálatát a pseudogének jelenléte nagyban megnehezíti, ennek kiküszöbölésére új diagnosztikai methodikát dolgoztunk ki (16), valamint az EBS egy ritka, ún. foltos pigmentációval társult formáját is közöltük (17) a gyakori fenotípusú betegek genotípusának feltárása mellett (12). Magyarországon Centrumunk elsőként végeztet DNS-alapú prenatális genetikai vizsgálatokat lethalis generalizált, súlyos (korábban ún. Herlitz-típusú) junctionalis epidermolysis bullosa (JEB) esetében kezdetben külföldi együttműködés keretén belül (27), a későbbiekben pedig önálló hazai vizsgálatokra támaszkodva.

A COL7A1 gén rekurráló c.425A>G rekurráló splice-site mutációja

A VII. típusú kollagént meghatározó COL7A1 gén mutációi halmozottan észlelhetők a gén 73. exonában. E kiemelt fontosságú régiót több rekurráló glicin szubsztitúciós mutáció is érinti, melyek gyakran dominánsan öröklődnek, és a leggyakrabban azonosíthatók a domináns DEB hátterében.

A recesszív DEB betegek genotípusában kisebb számú rekurráló mutáció ismert, melyek jellegzetes geográfiai halmazódást mutatnak, vagy izolált észlelésük miatt tekinthetők jellegzetesnek az adott régióra: Olaszországban (c.497insA, c.8441-14del21, c.4783-1G>A), Nagy-Britanniában (p.R2814X, p.R578X, c.7786delG), Mexikóban (c.2470insG) és Japánban (c.5818delC, p.E2857X, c.6573+1G>C, p.Q2827X) (10, 13). Korábbi tanulmányunkban nagyszámú (n=43) DEB diagnózisú, a DEBRA Hungary és DEBRA Germany által gondozott beteget vizsgáltunk új és rekurráló mutációk azonosítása céljából. A közép-európai régióban az érintett allélon PTC-t generáló c.425A>G, p.K142R splice-site mutáció gyakoriságát kiemelkedően magasnak találtuk, a vizsgált probandok ill. családok ~23%-ában, összességében 11 allélon azonosítottuk (9 recesszív DEB beteg heterozigóta és 1 beteg homozigóta módon hordozta a mutációt). A c.425A>G mutáció allélfrekvenciája 12,8% volt az általunk vizsgált betegcsoportban, ami azt támasztotta alá, hogy a régió domináló gyakoriságú COL7A1 mutációját azonosítottuk a DEB fenotípusú betegek csoportjában (10, 13, 30).

A hereditár epidermolysis bullosa gondozása

A hereditár EB-ben szenvedők az élethosszig tartó bőrgyógyászati gondozás mellett multidiszciplináris követést is igényelnek. Tüneti kezelésként a feszülő bullák megnyitása, majd lokális antiszeptikus és hámosító kezelés javasolt. Súlyos szuperinfekciókban szisztémás antibiotikum alkalmazása is szükséges lehet. Elsősorban JEB és DEB esetében felmerülő onkodermatológiai komplikációk miatt szoros onkológiai obszerváció javasolt. Fontos a belgyógyászati szövödmények megelőzése és korai kezelése, a vas és fehérjehiányos állapotok korrekciója. A klinikai alcsoportok rendkívül változatos,

egymástól lényegesen eltérő, társuló extracután tüneteinek megfelelően sebészi, szemészeti, fül-orr-gégészeti, pulmonológiai, fogászati, szájszészeti, gasztroenterológiai, urológiai, orthopédiai, pszichológiai gondozása javasolt.

Letális vagy az életminőséget nagyfokban rontó EB formák esetében a prevenció kap hangsúlyt. A DNS molekuláris genetikai vizsgálatán alapuló, a magzattal genetikailag identikus chorionboholy mintavétel segítségével kivitelezhető vizsgálat hazánkban is elérhető, azonban a preimplantációs diagnosztika rutinszerű alkalmazása még várat magára. A hereditár EB betegek definitív kezelése a későbbiekben várhatóan elérhető közelségbe kerülő és kontrollált körülmények között zajló proteinpótló, gén- ill. őssejt transzplantációs terápiától várható (1, 2, 3, 7).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Horváth Attila professzor úrnak, Dr. Leena Bruckner-Tuderman professzor asszonynak és Dr. Angela Christiano professzor asszonynak a támogatásáért, a Semmelweis Egyetem I. és II. számú Gyermekgyógyászati Klinikájának, a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályának, Dr. Török Éva professzor asszonynak és Dr. Szalai Zsuzsanna főorvos asszonynak a betegek gondozásáért, Dr. Cserhalmi-Friedman Péternek, Dr. Burcsi Natáliának és Dr. Kornse Zoltánnak az orvosi és tudományos munkájáért, Dr. Blazsek Antal Zsoltnak és Sajó Ráchelnek a molekuláris genetikai vizsgálatok során végzett munkájáért, Menyhárt Ferencnének a labor diagnosztikai vizsgálatokban nyújtott segítségért, Czippán Ágnesnek, Búdi Szilviának és Juhász Erikának az Epidermolysis Bullosa Alapítványban végzett munkájáért, Kimpián Enikőnek a betegek klinikai ellátása során végzett munkájáért, Szak Tamásnak a több évtizedes művészi színvonalú klinikai fotodokumentációért, valamint az EB betegeket képviselő DEBRA Hungary szervezetnek a támogatásáért.

IRODALOM

1. Csikós M., Kárpáti S.: Hólyagos bőrbetegségek, struktúrproteinek funkcióvesztése. MOTESZ Magazin (2005) 1, 24-28.
2. Csikós M.: Genodermatosisek. Háziorvos Továbbképző Szemle (2005) 10, 480-86.
3. Csikós M.: Epidermolysis bullosa. Focus Medicinæ (2006) 3, 26-30.
4. Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.: A keratinok szerkezete és funkciói (Structure and function of keratins). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (1999) 75(2), 53-57.
5. Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.: Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. (Keratin mutations associated genodermatoses). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2001) 77(4), 149-55.
6. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. (2014) 70(6), 1103-26.
7. Bruckner-Tuderman L., McGrath J. A., Robinson E. C. és mtsai.: Progress in Epidermolysis Bullosa Research: Summary of DEBRA International Research Conference 2012. J Invest Dermatol (2013) 133, 2121-26.
8. Medvecz M., Kárpáti S.: Epidermolysis bullosa care in Hungary. Dermatol Clin. (2010) 28(2), 421-23.
9. Kárpáti S., Csikós M., Cserhalmi-Friedman P. és mtsai.: Az Országos Epidermolysis Bullosa Centrum megalakulása és öt éves működése. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2000) 76 (6), 283-85.
10. Csikós M., Becker K., Rác E. és mtsai.: Hereditár epidermolysis bullosa molekuláris genetikai vizsgálata. (Molecular genetic analysis of hereditár epidermolysis bullosa). Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2004) 80(4), 195-202.

11. Csikós M., Orosz Zs., Bottlik Gy. és mtsai.: Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. *Clin Exp Dermatol* (2003) 28, 163-66.
12. Csikós M., Szalai Zs., Becker K. és mtsai.: Novel Keratin 14 Gene Mutations in Hungarian Patients with Epidermolysis Bullosa Simplex. *Exp Dermatol* (2004) 13(3), 185-91.
13. Csikós M., Szócs H.I., Lászik A. és mtsai.: High Frequency of the 425A→G Splice Site Mutation and Novel Mutations of COL7A1 Gene in Central-Europe: Significance for Future Mutation-Detection Strategies in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Br J Dermatol* (2005) 152(5), 879-86.
14. Szalai Zs., Csikós M., Kárpáti S.: Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling-Meara típusa – két eset ismertetése és az irodalom áttekintése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2000) 76(6), 247-50.
15. Kivisaari A. K., Kallajoki M., Mirtti T. és mtsai.: Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP-13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* (2008) 158(4), 778-85.
16. Glász-Bóna A., Medvecz M., Sajó R. és mtsai.: Easy method for keratin 14 gene amplification to exclude pseudogene sequences: new keratin 5 and 14 mutations in epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* (2009) 129(1), 229-31.
17. Glász-Bóna A., Medvecz M., Virágh Zs. és mtsai.: Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation - mutation analysis proved the diagnosis in a four-generation pedigree. *Eur J Dermatol.* (2010) 20(6), 698-700.
18. Kivisaari A. K., Kallajoki M., Ala-aho R. és mtsai.: Matrix metalloproteinase-7 activates heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* (2010) 163(4), 726-35.
19. Becker K., Csikós M., Horváth A. és mtsai.: Identification of a novel mutation in 3 β -hydroxysteroid- Δ 8- Δ 7-isomerase in a case of Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Exp Dermatol* (2001) 10(4), 286-89.
20. Csikós M., Holló P., Becker K. és mtsai.: Novel N160I mutation of keratin 9 in a large pedigree from Hungary with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Acta Derm Venereol.* (2003) 83(4), 303-05.
21. Becker K., Csikós M., Sárdy M. és mtsai.: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp Dermatol* (2003) 12(3), 324-29.
22. Rácz E., Csikós M., Kornsee Z. és mtsai.: Identification of mutations of the ATP2A2 gene in Hungarian patients with Darier's disease. *Exp Dermatol* (2004) 13(6), 396-99.
23. Rácz E., Csikós M., Benkő R. és mtsai.: Three novel mutations in the ATP2A2 gene in Hungarian families with Darier's disease, including a novel splice-site generating intronic nucleotide change. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 231-34.
24. Rácz E., Csikós M., Kárpáti S.: Novel mutations in the ATP2C1 gene in two patients with Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol* (2005) 30(5), 575-77.
25. Rácz E., Kornsee Z., Csikós M. és mtsai.: Darier's disease associated with cutis verticis gyrata, hyperprolactinaemia and depressive disorder. *Acta Derm Venereol* (2006) 86, 59-60.
26. Benkő R., Csikós M., Sárdy M. és mtsai.: Comèl-Netherton szindróma és molekuláris biológiai háttere (The Comèl-Netherton syndrome and molecular background). *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2005) 81, 254-57
27. Cserhalmi P. B., Horváth A., Boros V. és mtsai.: Identification of the LAMB3 hotspot mutation R635X in a Hungarian case of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* (1997) 6(2), 70-74.
28. <http://www.omim.org>
29. <http://www.debra-hungary.com>
30. Wertheim-Tysarowska K., Sobczyńska-Tomaszewska A., Kowalewski C és mtsai.: The COL7A1 mutation database. *Hum Mutat* (2012) 33(2), 327-31.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Hosszú távú PUVA kezelés bőröregítő hatásának vizsgálata egereken

Analysis of skin aging during long term PUVA treatment on mice

LŐRINCZ KENDE DR.¹, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, HALUSZKA DÓRA^{1,2},
KESZEG ANDRÁS¹, MÁRTON DALMA¹, KUROLI ENIKŐ DR.¹, SZIPŐCS RÓBERT DR.²,
KARIN SCHARFETTER-KOCHANEK DR.³, MEINHARD WLASCHEK DR.³,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Optikai Intézet, Budapest²,
Universität Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm³

ÖSSZEFOGLALÁS

A PUVA fényterápiás kezelést számos bőrgyógyászati kórképben alkalmazzák sikeresen évtizedek óta. A fényterápia rövid és hosszú távú kockázatait tekintve korántsem egységesek az irodalmi adatok. Narrow-band UVB fényforrásnál számtalan állaton végzett kísérlet igazolta az UV sugárzás okozta bőrök képződés és bőröregedés kockázatának növekedését. Ezzel szemben a PUVA terápia ilyen jellegű hatásairól kevés adat áll rendelkezésre kísérletes körülmények között végzett vizsgálatokból. Epidemiológiai jellegű vizsgálatok eredményei azonban felhívják a figyelmet az előbbi káros hatások kialakulására hosszú távú PUVA kezelést követően. A szerzők krónikus PUVA kezelés hatásainak vizsgálatát és szemléltetését tűzték ki célként egérmodell alkalmazásával.

Kulcsszavak:

UVA - psoralen - fényterápia - photoaging - fényvédelem

SUMMARY

PUVA therapy is a frequently used treatment option in a variety of dermatological diseases for decades. However there is no comprehensive consensus in its short and long-term risks, according to the literature. Many animal experiments proved the carcinogenic and photoaging potential of narrow band UVB radiation. Such effects of PUVA therapy are not well documented in similar experimental settings. Epidemiological studies, on the other hand indicate the formerly mentioned long-term adverse effects of PUVA therapy. For this reason we set out to investigate and demonstrate the effects of chronic PUVA therapy with using a mouse model.

Key words:

UVA - psoralen - phototherapy - photoaging - photoprotection

A fototerápia a XX. század második felétől használatos a klinikai gyakorlatban. A 70-es évektől az UVA psoralennel történő kombinációja (PUVA) áttörést hozott a kezelésben. Hatékonysága miatt sokáig elsőként választandó eljárás volt a legtöbb bőrbetegség, így psoriasis gyógyításában is (1). Dominanciáját a narrow-band UVB (NBUVB) kezelés törte meg, mely fényérzékenyítő anyag adása nélkül is hatékonyan csökkenti a pikkelysömörös plakkok kiterjedését (2).

A bőrt érő UVB/NBUVB sugarakat a melanin, urokánsav valamint a DNS nyeli el. Ez szabadgyökök képződéséhez, az urokánsav cisz-izomerizációjához és direkt DNS károsodás kialakulásához vezet. Utóbbi jellemzően ciklobutan pirimidin dimerek (CPD), illetve 6-4-fotoproduktumok formájában jelentkeznek. Elégtelen kijavítódá-

suk a keratinociták és T-sejtek egy részében apoptózis indukcióhoz vezet, melyben a p53 tumorszupresszor fehérjének van kulcsszerepe (3). Emellett megváltozik a gyulladáscsökkentő citokinek (IFN- γ , TNF- α , IL 1, 2, 6, 12) génexpressziója, valamint gyengülnek a celluláris funkciók. Az antigén-prezentáló Langerhans sejtek száma és aktivitása csökken, így az effektor T sejtek felé történő antigén prezentáció zavart szenved (4). Az említett hatások együttesen csökkentik a gyulladáscsökkentő infiltrációt különböző bőrbetegségekben, mint például atopiás dermatitisben vagy psoriasisban (5, 6). Az UVA sugárzás hosszabb hullámhossza révén a dermisz mélyebb rétegeit is eléri. A sejtmembránok lipidjeinek, illetve citoplazmatikus polimerjeinek excitációja révén további szabadgyökök képződést eredményez (7). A fokozott oxidatív

Levelező szerző: Prof. Dr. Wikonkál Norbert
e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu

stressz indirekt DNS károsodáshoz vezet egyszálú és kétszálú DNS-törések, DNS-fehérje keresztkötések és 8-oxodGua típusú bázismódosulások formájában (8). A direkt DNS károsodás, és az ezzel egyenesen arányos CPD képződés mértéke azonban kisebb az UVB által okozotthoz képest. Az UVA ezen felül a mátrix metallo-proteinázok indukciója és a prokollagén képződés csökkentése révén a kollagén anyagcserét is befolyásolja. A nagy dózisban elszorított UVA sugárzás hosszú távon a bőr öregedésének felgyorsulásához vezet (9, 10). Terápiás célú UVA besugárzásakor a kezelési idő lerövidítése és a megfelelő immunszuppresszív hatás kiváltása érdekében fényérzékenyítő gyógyszer alkalmazása szükséges. E célra a triciklikus aromatikusan szerkezetű psoralen vegyületek szolgálnak. Leggyakrabban a 8-methoxypsoralen alkalmazzuk lokális vagy szisztémás formában 1-2 órával az UVA kezelés előtt. A psoralen az UV sugárzást elnyelve reaktív oxigénradikálokat szabadít fel, illetve a DNS bázispárok közé interkalálódva fotoadduktumokat és keresztkötéseket hoznak létre. PUVA kezelést követően az antigén prezentáció szintén zavart szenved. Emellett az apoptózis indukciója révén csökken a tumoros és lobejtés infiltráció mértéke gyulladáshoz vezető betegségek és után T sejt limfómák esetében (11). A PUVA hatásossága pikkelysömör esetében az NBUVB kezeléssel vetekszik. Bizonyos betegségekben, mint a kéz és láb ekcéma, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis, morphea, vitiligo vagy alopecia, ma is elsőként választott eljárás (12). Emellett azonban alkalmazása psoriasis esetében háttérbe szorult az utóbbi időben. Ennek oka egyrészt a 8-methoxypsoralen okozta mellékhatásokban és ellenjavallatokban keresendő. A gyógyszer gyakran émelygést, illetve hányingert okoz, valamint várandósok és gyermekek esetében nem alkalmazható. Másrészt epidemiológiai adatok alapján fokozott fotokarcinogén és photoaging indukáló kockázattal bír (13). Ugyanakkor NBUVB kezelés esetében még nem mutatnak ki egyértelmű szoros összefüggést az említett mellékhatásokkal kapcsolatban (14, 15). Figyelembe kell venni azonban, hogy a NBUVB terápiáról kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre, ezért a hosszú távú káros mellékhatások elemzése és meghatározása további vizsgálatokat igényel (13). Ezt alátámasztja továbbá az is, hogy állatokon végzett kísérletek számtalan alkalommal bizonyították az NBUVB sugárzás daganatindukáló és bőröregítő hatásait (16). Ennél fogva gyakran NBUVB besugárzást alkalmaznak különböző kísérleti állatokon és sejtkultúrákon az oxidatív stressz, photoaging, valamint antioxidáns kezelések vizsgálatánál (17-20). A PUVA kezelés ezzel szemben ritkábban alkalmazott módszer hasonló kísérletekben annak ellenére, hogy az UVA sugárzás a dermisz mélyebb rétegeit és sejtjeit is eléri. Psoralennel kombinálva a fokozott szabadgyökök képző potenciáljának köszönhetően még ideálisabbá válhat az oxidatív károsodások és bőr korai fény általi öregedésének vizsgálatára. Ezért jelen kísérletünkben a PUVA kezelés bőröregítő hatását vizsgáltuk egérmodellen, ennek eredményeit mutatjuk be közleményünkben.

Anyagok és módszerek

A hosszú távú PUVA kezelés bőröregítő hatásait SKH-1 típusú szőrtelességeken vizsgáltuk. A vizsgálatok és kezelések a hatályos állatetikai irányelvek szerint történtek. Az egereket két csoportra osztottuk. Az első csoporton (n=7) kizárólag lokális PUVA kezelést végeztünk. A másik, kontrollként vizsgált csoporton (n=7) a PUVA mellett UVA és UVB ellen egyaránt protektív fényvédő krémet (SPF 50, PPD 30) alkalmaztunk.

Lokális kezelés és irradáció: A táplálékkal, szisztémásan adott gyógyszer pontos adagolása nehezen kivitelezhető, az intraperitoneális injekció pedig kockázatos hosszú távú kísérlet során, ezért a lokális terápia mellett döntöttünk. Az egerek hát és fejbőrét alkalmasan 0,2 g mennyiségű 0,15% cc. tartalmú 8-methoxypsoralen tartalmú krémmel kezeltük egy órával a besugárzás előtt. Fél órával a besugárzás előtt a kontroll csoport bőrét fényvédő krémmel kezeltük. Az egerek bőrét minden alkalommal 5 J/cm² dózissal UVA sugárzásnak tettük ki. A besugárzáshoz UVA csöveket (0740-G, b121) használtunk, a megfelelő dózist doziméterrel (VLX-3W) határoztuk meg. A kezeléseket az emberen végzett lokális PUVA kezelés mintájára heti háromszor ismételtük összesen 46 héten keresztül.

Látható klinikai elváltozások vizsgálata, követése: A egerekről havi rendszerességgel fotodokumentáció készült. A sugárzásnak kitett háti és megkímélt hasi területeken tolmérővel határoztuk meg az átlagos bőrredő vastagságot a 46. héten, majd további vizsgálatok céljából szövettani mintavételre került sor.

Ráncosodás meghatározása: A ráncosodás vizsgálata az egerek fejbőrén történt, mivel itt a ráncosság mértékének megítélését kevésbé befolyásolja az egér testtartása. A ráncosság kvantifikálását a kezeléseket előtt, közben és után készített digitális fotókon végeztük Digimizer (v4.0) szoftver segítségével. A fejbőrön kijelölt vizsgálati területen meghatároztuk a ráncok átlagos szélességét, melyet a ránc területének és kerületének hányada ad meg.

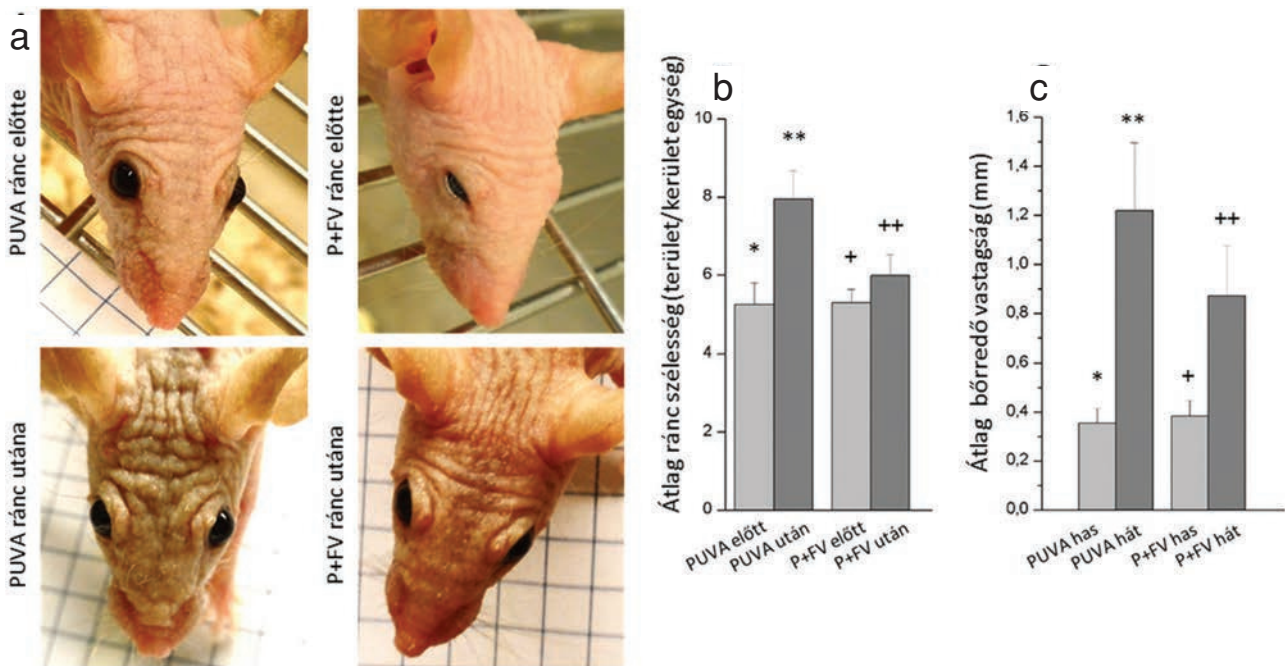
Szövettani vizsgálat: A kísérlet lezárásakor szövettani mintavétel történt a vizsgált területekből. A metszetek Hematoxilín-eozin (HE) és Weigert van Gieson (WvG) festésekkel lettek jelölve. A szövettani képeken a solaris árnyalat jeleinek megfigyelése mellett meghatároztuk az átlagos epidermisz vastagságokat. A mércével ellátott képeken 400x nagyítás mellett öt látótérben végeztünk mérést Digimizer program segítségével. Az epidermisz átlagos vastagságát a látótérbe kerülő hámszövet területének és kerületének hányadából határoztuk meg.

2-foton abszorpciós fluoreszcencia mikroszkópia: Titánium: zafír lézerefényforrású 2-foton mikroszkóp (Carl Zeiss LSM 7 MP laser scanning microscope) (21) segítségével a normális, nem keresztkötött kollagén festés nélkül is láthatóvá tehető *in vivo* illetve szövettani metszeteken, ugyanakkor a károsodott kollagén rostok nem adnak megfelelő jelet. A 2-fotonos gerjesztés és másod-harmonikus keltésből (second harmonic generation SHG) származó jel intenzitása egyenesen arányos a normál kollagénnel. Az SHG jel integrált optikai denzitásának (IOD) meghatározásával számítható és összevethető a normál kollagén mennyisége. A paraffinos metszetek vizsgálatakor az IOD értékét ZEN (Carl Zeiss) szoftverrel határoztuk meg, majd a kapott értékeket statisztikailag értékeltük.

Statisztikai értékelés: Normál eloszlást mutató adataim esetén párosítatlan, illetve párosított kétmintás T próbát alkalmaztunk. Nem normál eloszlást mutató értékek esetében Mann Whitney U próbát végeztünk. A statisztikát és ábrákat MedCalc 2.0 (MedCalc Softwares) és Origin 8.0 (OriginLab) szoftverek segítségével készítettük.

Eredmények

Látható klinikai elváltozások vizsgálata, ráncosodás meghatározása: A ráncosodás vizsgálatánál (1a. ábra) mindkét csoportban jelentős ráncosodás figyelhető meg a kiindulási értékekhez képest (1b. ábra), ugyanakkor a PUVA-egercsoport szignifikánsan vastagabb ráncokkal bír a kontroll csoportéhoz képest.



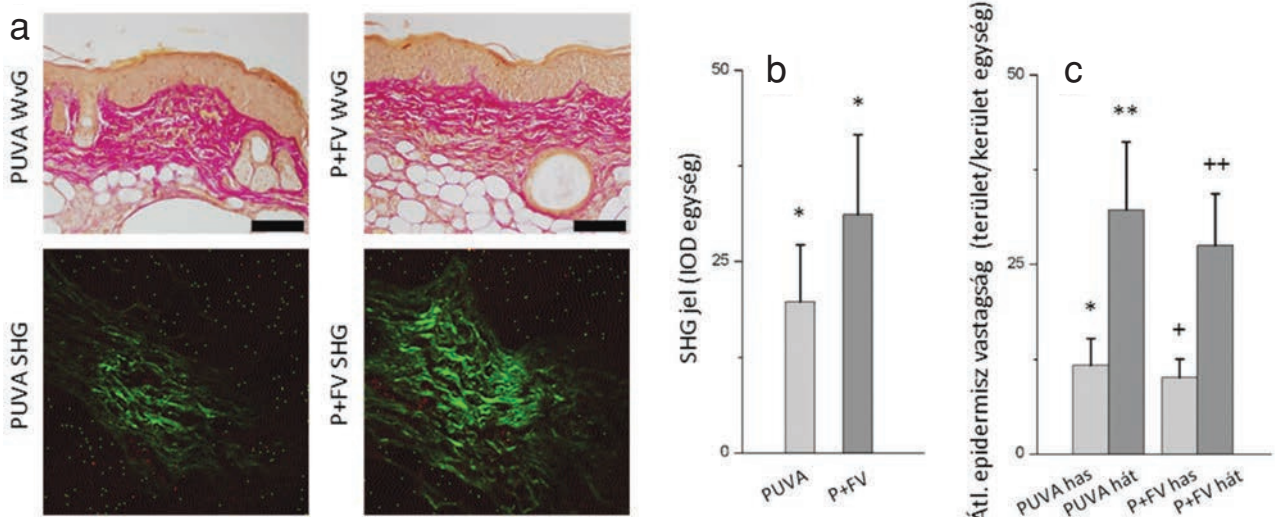
1. ábra

a: PUVA és PUVA+fényvédő (P+UV) kezelés előtt és után, b: átlagos ráncszélesség kezelése előtt és után $**>* P<0,005$ $++>+ P<0,05$ $*+ P=NS$ $**>++ P<0,005$, c: átlagos bőrredő vastagság sugárzásnak kitéve (hát) és védett (has) területeken $**>* P<0,05$ $++>+ P<0,05$ $*+ P=NS$ $**>++ P<0,05$

Ezzel megegyező tendenciát figyeltünk meg a bőrredő vastagság értékek összehasonlításnál. Szignifikánsan nagyobb vastagságot mértünk a sugárzásnak kitéve bőrterületek esetében a PUVA csoportban (1c. ábra), míg a hasbőr esetében mért adatokban nem volt lényegi eltérés a kísérlet befejezésekor.

Az epidermisz szövettani vizsgálatánál kifejezett akantózis látható a hátbőrön a has bőréhez képest az

összes kísérleti állatban. Statisztikailag azonban itt nem volt szignifikáns a különbség a két egércsoport hátbőre között, kismértékű vastagodás volt csak megfigyelhető a PUVA-val kezelt egerek javára (2c. ábra). Az epidermiszben elszórtan megfigyelhetők apoptotikus keratinociták, úgynevezett sunburn sejtek, mint az UV károsodás jelei. Ezen kívül Weigert van Gieson festéssel megfigyelhetők a dermális kötőszövetben bekövetkező



2. ábra

a: PUVA és PUVA+fényvédő (P+UV) kezelés után, WvG festésen látható: epidermisz-akantózis, dermisz-szoláris károsodás jelei, elasztózis, sérült kollagén szerkezet SHG képen látható: alacsonyabb SHG jelintenzitás PUVA csoportban, b: SHG intenzitás integrált optikai denzitás értékei, szignifikáns csökkenés a PUVA csoportban: $* P<0,05$, c: átlagos epidermisz vastagság sugárzásnak kitéve (hát) és védett (has) területeken $**>* P<0,05$ $++>+ P=0,05$ $*+ P=NS$ $**>++ P<0,05$

változások. A kollagén struktúra megváltozott, a kollagén kötegek szabálytalan lefutásúak lettek, valamint megnövekedett az elasztikus komponensek aránya (2a. ábra). A kollagén mennyiségi változását a 2-foton lézermikroszkóppal készített képeken határoztuk meg. A szerkezeti elváltozások egyrészt itt is megfigyelhetők (2a. ábra) másrészt a PUVA csoport egereiben lényegesen alacsonyabb volt a másod-harmonikus keltés által detektált jelintenzitás. Az ezt reprezentáló IOD esetében szignifikánsan csökkent értékeket kaptunk a PUVA csoportban a kontrollokhoz képest. Eszerint a PUVA csoportban jelentősen kisebb az egészséges, keresztkötések nélküli kollagén mennyisége (2b. ábra).

Megbeszélés

Epidemiológiai vizsgálatok korábbi adatai alapján ismert, hogy PUVA terápia során a kezelések számának növelésével fokozódik a fotokarcinogenezis és photoaging kockázata. Az eddigi tanulmányok nem mutattak ki ilyen jellegű kockázatemelkedést NBUVB kezelések esetében. Ugyanakkor további vizsgálatokra van szükség a nagy betegpopuláción végzett utánkötéses vizsgálatok viszonylag kis száma miatt (13). Ezzel szemben, sejtkultúrákon és egereken végzett kísérletek egyértelműen igazolták az NBUVB sugárzás mutagén és dagatknépző hatását (16). Az UVB sugárzás a direkt DNS károsító hatása mellett bizonyos mértékben fokozza a szabadgyökképződést is, így alkalmas lehet a stressz indukálta korai öregedés (stress induced premature senescence – SIPS) és photoaging vizsgálatára sejtkultúrákon és kísérleti állatokon egyaránt (19, 20, 22, 23). Korábbi fibroblasztokon végzett kutatások eredményei alapján a PUVA szintén alkalmas a SIPS, photoaging valamint az azt kivédeni hivatott antioxidáns kezelések hatékonyságának vizsgálatára (24-26). Előnyét jelenti, hogy kevésbé kifejezettek a direkt DNS károsítás hatásai a nagymértékű oxidatív stressz okozta közvetlen és közvetett ártalmak mellett. *In vivo* az UVA a bőr mélyebb dermális rétegeit és az ott található fibroblasztokat is eléri, így a kialakuló oxidatív stressz mértéke is jelentősebb, a bőr öregedése pedig komplexebb összefüggésekben is vizsgálható. Alacsony dózisu PUVA kezelés már rövidtávon is érdemileg befolyásolja a kollagén képződést (27), emellett azonban hosszú távú vizsgálatokra is alkalmas. Szemben az NBUVB-vel, a photoaging követése hosszabb vizsgálati időszakban lehetségessé válik szignifikáns erythema és bőrtumorok kialakulása nélkül.

Egereken végzett kísérletünkkel sikeresen demonstráltuk a fent említett hatásokat lokális PUVA kezelést követően. A 8-MOP krémmel történő lokális terápia kellemően hatékonyan bizonyult a photoaging és az azt csökkenteni hivatott kezelés vizsgálatában. A gyorsult öregedés klinikai képe mellett szövettanilag is igazolható epidermális és dermális károsodásokat figyeltünk meg a kontrollcsoporthoz képest. A kollagén szerkezeti változásait egy új módszerrel, két-foton lézermikroszkópiával is vizsgáltuk. A jövőben ennek *in vivo* alkal-

mazása értékes információkat nyújthat kötőszöveti változással és károsodással járó bőrbetegségek vizsgálata esetén. A hosszú távú PUVA kezelés fokozott bőrrégítő hatását sikeresen szemléltettük kísérletünkkel. A jövőben célunk a fotokarcinogenezis vizsgálata hasonló kísérleti körülmények között.

IRODALOM

1. Parrish J. A., Fitzpatrick T. B., Tanenbaum L. és mtsai.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* (1974) 291, 1207-11.
2. Parrish J. A., Jaenicke K. F.: Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* (1981) 76, 359-62.
3. Raj D., Brash D. E., Grossman D.: Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol.* (2006) 126, 243-57.
4. el-Ghorr A. A., Norval M.: Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B.* (1997) 38, 99-106.
5. Tintle S., Shemer A., Suarez-Farinas M. és mtsai.: Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* (2011) 128, 583-93 e1-4.
6. Halliday G. M., Damian D. L., Rana S. és mtsai.: The suppressive effects of ultraviolet radiation on immunity in the skin and internal organs: implications for autoimmunity. *J Dermatol Sci.* (2012) 66, 176-82.
7. Schneider L. A., Dissemond J., Brenneisen P. és mtsai.: Adaptive cellular protection against UVA-1-induced lipid peroxidation in human dermal fibroblasts shows donor-to-donor variability and is glutathione dependent. *Arch Dermatol Res.* (2006) 297, 324-8.
8. Ridley A. J., Whiteside J. R., McMillan T. J. és mtsai.: Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol.* (2009) 85, 177-95.
9. Wlaschek M., Heinen G., Poswig A. és mtsai.: UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol.* (1994) 59, 550-6.
10. Wlaschek M., Tancheva-Poor I., Naderi L. és mtsai.: Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B.* (2001) 63, 41-51.
11. Yoo E. K., Rook A. H., Elenitsas R. és mtsai.: Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* (1996) 107, 235-42.
12. Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.: Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 3, 11-21.
13. Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 3, 22-31.
14. Hearn R. M., Kerr A. C., Rahim K. F. és mtsai.: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* (2008) 159, 931-5.
15. Lee E., Koo J., Berger T.: UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol.* (2005) 44, 355-60.
16. Kunisada M., Kumimoto H., Ishizaki K. és mtsai.: Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol.* (2007) 127, 2865-71.
17. Hwang K. A., Yi B. R., Choi K. C.: Molecular mechanisms and *in vivo* mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab Anim Res.* (2011) 27, 1-8.
18. Inomata S., Matsunaga Y., Amano S. és mtsai.: Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse. *J Invest Dermatol.* (2003) 120, 128-34.

19. Kimura Y., Sumiyoshi M.: French maritime pine bark (*Pinus maritima* Lam.) extract (Flavangenol) prevents chronic UVB radiation-induced skin damage and carcinogenesis in melanin-possessing hairless mice. *Photochem Photobiol.* (2010) 86, 955-63.
20. Lee C. W., Ko H. H., Lin C. C. és mtsai.: Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect. *Food Chem Toxicol.* (2013) 60, 123-9.
21. Bognar P., Nemeth I., Mayer B. és mtsai.: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3 knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) 134, 105-11.
22. Permatasari F., Hu Y. Y., Zhang J. A. és mtsai.: Anti-photoaging potential of Botulinum Toxin Type A in UVB-induced premature senescence of human dermal fibroblasts in vitro through decreasing senescence-related proteins. *J Photochem Photobiol B.* (2014) 133, 115-23.
23. Lee C., Park G. H., Ahn E. M. és mtsai.: Protective effect of *Codium fragile* against UVB-induced pro-inflammatory and oxidative damages in HaCaT cells and BALB/c mice. *Fitoterapia.* (2013) 86, 54-63.
24. Wlaschek M., Ma W., Jansen-Dürr P. és mtsai.: Photoaging as a consequence of natural and therapeutic ultraviolet irradiation-studies on PUVA-induced senescence-like growth arrest of human dermal fibroblasts. *Experimental Gerontology.* (2003) 38, 1265-1270.
25. Wenjian Ma M. W., Christina Hommel, Lars-Alexander Schneider,, Scharffetter-Kochanek K.: Psoralen plus UVA (PUVA) induced premature senescence as a model for stress-induced premature senescence. (2002).
26. Briganti S., Wlaschek M., Hinrichs C. és mtsai.: Small molecular antioxidants effectively protect from PUVA-induced oxidative stress responses underlying fibroblast senescence and photoaging. *Free Radic Biol Med.* (2008) 45, 636-44.
27. Hayashi S., Ikeda M., Kitamura Y. és mtsai.: UVA irradiation following treatment with topical 8-methoxypsoralen improves bleomycin-induced scleroderma in a mouse model, by reducing the collagen content and collagen gene expression levels in the skin. *J Dermatol Sci.* (2012) 67, 20-5.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőségi címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Phone: 267-4685

A felnőttkori élelmiszerallergiák és élelmiszerintoleranciák a bőrgyógyász szemével

Food allergy and food intolerance in adulthood in the dermatological practice

PÓNYAI GYÖRGYI DR., DICZIG BRIGITTE DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az élelmiszerallergiás folyamatok az ételekkel kapcsolatos adverz események közé tartoznak, prevalenciájuk világszerte nő. Gyermekkorban típusos, ún. klasszikus allergének a tej, tojás, mogyoró, hal és a szója. Felnőttkorra jellemzően kialakul a tolerancia, így a 18 éven felüli populáció csak kis százaléka ételallergiás, körükben inkább a pollen – zöldség/gyümölcs/fűszer keresztreakciókon alapuló orális allergia syndroma jellemző. A médiából áradó információknak és a divatos, laikus elméleteknek köszönhetően azonban nagyon sok felnőtt véli úgy, hogy szer-teágazó panaszainak hátterében klasszikus élelmiszerallergia áll. Mivel bőrtünetek esetében nagy arányban feltételeznek allergiás eredetet, az érintettek jelentős része a bőrgyógyászati rendeléseken jelentkezik ellátásra.

Szerzők a SE Bőr-, Nemikórtani- és Bőronkológiai Klinika Allergológiai járóbeteg Szakambulanciájára változatos panaszokkal és tünetekkel érkező, de azok hátterében minden esetben „élelmiszerallergiát” feltételező, ennek kivizsgálását igénylő 125, 18 éven felüli beteget vontak be vizsgálatukba.

IgE-mediált, klasszikus élelmiszerallergiát a vizsgált felnőtt betegek 2,4%-ában diagnosztizáltak az anamnesztikus adatok, a tünetek és a specifikus IgE pozitivitás alapján (két esetben tej, egy esetben szója), mindhárom beteg atópiás volt. Orális allergia syndroma a betegek 12,8%-ánál volt igazolható. A különféle panaszok hátterében gyakran állt gastroenterológiai megbetegedés (68%), és/vagy mediátorintolerancia (31,2%). Hat 50 éven felüli betegnél (4,8%), az észlelt tünetek hátterében gyógyszerek oedemat provokáló mellékhatása volt valószínűsíthető (pl. ACE-inhibitorok). Egyéb bőrgyógyászati kórképeknel (periorális dermatitis, rosacea, acne) a tünetek hátterében szinte minden esetben gastroenterológiai megbetegedés, illetve mediátor intolerancia állt.

Kulcsszavak:

élelmiszer allergia - élelmiszer intolerancia - urticaria - atópiás dermatitis - specifikus IgE - orális allergia szindróma (OAS)

SUMMARY

Food allergies are adverse reactions to food allergens caused by specific immune reactions that are rapidly increasing in prevalence. The main classic food allergens in childhood are milk, egg, peanut, fish and soy. Most children „outgrow” their allergies by developing tolerance, therefore classic food allergies are rare in adulthood. On the other hand, oral allergy syndrome - caused by cross-reaction between pollen and certain vegetable/fruit proteins - is more common in the adult population. The prevalence of food allergy is overrated in the media, a large number of adult patients refer to their symptoms as food allergy, but only a small proportion of these are genuine, immune-mediated reactions. Skin symptoms are often thought to be signs of allergies, therefore a high number of adult patients suspecting food allergy visit the dermatologists.

Authors examined 125 adult patients presenting with various symptoms, in whom food allergy was suspected (by the patients themselves or by their doctors), at the Allergology Outpatient Unit of the Dept. of Dermatology, Venerology and Dermatooncology of the Semmelweis University.

Classical IgE-mediated food allergy was detected in only 2.4% of the adult patients based on the medical history, the symptoms and the specific IgE levels (2 milk allergies and 1 soy allergy), all of them were atopic individuals. Oral allergy syndrome was diagnosed in 12.8% of the cases. A very high ratio of the symptoms was found to be caused by gastrointestinal disorders (68%) and/or histamine-intolerance (31.2%). Moreover in 6 patients (older than 50 years) Quincke edema was provoked by the side effect of medications (mostly ACE-inhibitors). Certain dermatological symptoms (acne, rosacea, perioral dermatitis) correlated with gastrointestinal diseases and histamine-intolerance in every case.

Key words:

food allergy - food intolerance - urticaria - atopic dermatitis - specific IgE - oral allergy syndrome

Irodalmi adatok szerint a felnőtt populáció 10-20%-a számol be élelmiszerekhez köthető adverz reakciókról. Az érintettek jelentős része úgy véli, allergiás az adott ételre, pedig csupán 1-5%-uk az, a többieknél egyéb mechanizmusok, okok vezetnek az észlelt tünetek kialakulásához. Az élelmiszerallergiások jelentős része atópiás alkatú (1-5).

Az élelmiszerallergia prevalenciája az átlagpopulációban 2-10% körüli, az előfordulás csúcsa az élet első évtizedében van, kb. 5-8%. Ezen allergiák nagy részét az érintettek a felnőtté válás folyamán kinövik, tolerancia alakul ki, így a felnőttkori prevalencia csupán 1-3% (2, 3, 6-8). Gyermekekben leggyakrabban a tej, tojás, dió, mogyoró, hal és a szója okoz allergiát. Felnőttekben inkább a pollen – zöldség/gyümölcs/fűszer keresztreakciókon alapuló orális allergia szindróma (OAS) jellemző, valamint a tenger gyümölcsei, halak és a mogyoró okoznak túlérzékenységet. Anamnesztikusan fontos a gyermekkori túlérzékenység jelenléte, felnőttkorra ugyanis a tehéntej-allergia 3%-ban, a szója- és a tojásallergia kb. 20%-ban, míg a mogyoróallergia akár 80%-ban is fennmaradhat. De novo szenzibilizáció a klasszikus ételallergénekkal azonban ebben az életkorban már ritka (1-3, 6, 7, 9-11).

Anyg, módszer

2014 március - szeptember között 125, 18 éven felüli beteg érkezett Szakambulanciánkra „ételallergia (?)” diagnózissal. A betegek számos szerteágazó panasz (puffadás, hasmenés, gyomorfájás, fulladás, nyelvbizsergés, kipirulás, fejfájás, szédülés, gyengeség, szorongás stb.) és különféle bőrtünetek miatt kerültek beutalásra. (Jelentős részük, mint kiderült, saját kérésre.) Tüneteik háttérben mind ételallergiát feltételeztünk, ennek kivizsgálását kérték.

A részletes anamnézis tükrében került sor a további vizsgálatokra. Részletesen kikérdeztük a panaszolt tünetek kialakulási körülményeit, jellegzetességeit, esetlegesen ételmisszerrel való összefüggését, meglévő alapbetegségeket, egyéb kórképekre utaló tüneteket, szedett gyógyszereket, korábbi allergiás reakciókat. Az anamnézissel összhangban a gyanúba vett élelmiszerek, illetve szükség esetén a velük keresztreakgáló pollenek IgE-szintjét vizsgáltuk: 57/125 esetben nutritív, 49/125 esetben pedig inhalatív specifikus IgE szinteket. A betegek közül 43-nál nem történt specifikus IgE vizsgálat, mert náluk az anamnézis és a tünetek alapján eleve kizárható volt klasszikus élelmiszerallergia és keresztreakció is. Az eredményeket a kórtörténettel összevetettük, emellett egyéb provokáló faktor gyanúja (pl. gastroenterológiai eltérés, góc) esetén kiegészítő vizsgálatokat javasoltunk.

Eredmények

A betegek közül 92 nő (74%), 33 férfi beteg (26%). Az átlagéletkor 43 év volt. A bőrtünetek közül leggyakoribb az urtica volt (54/125, 43,2%), illetve az arc, szem, ajak, torok lokalizációban fellépő Quincke oedema (42/125, 33,6%) is. Emellett pruritus (17/125, 13,6%), bizonyos élelmiszerek fogyasztásával kapcsolatban észlelt dermatitis, illetve torok-, száypad- és nyelvbizsergés (12/125, 9,6%) jelentkezett. Egyéb bőrgyógyászati diagnózisok közül periorális dermatitis öt, rosacea és arci flush négy, acné három betegnél fordult elő.

A nutritív IgE vizsgálatok közül 13/57 esetben, az inhalatív IgE-nél 31/49 esetben észleltünk pozitívítást. Az anamnézissel és a tünetekkel összevetve, a nutritív panelekben észlelt 13 pozitívítás közül 3-nál tudtunk élelmi-

szérallergiát igazolni. Az inhalatív IgE pozitívításokkal 16/32 esetben igazoltunk OAS-t.

IgE-mediált élelmiszerallergiát a 125 beteg közül háromnál (2,4%) diagnosztizáltunk az anamnesztikus adatok, a tünetek és a specifikus IgE pozitívítás összhangja alapján. Két esetben a tej bizonyult allergénnek, egy esetben a szója (itt keresztreakció kizárható volt). A háromból két esetben volt ismert gyermekkor óta fennálló ételérzékenység (tej illetve szója), mindhárom beteg atópiás volt. A szója fogyasztása a nyelvbizsergést, hányást, hasmenést okozott. A tejfogyasztás az allergiás személyek egyikénél hasmenést, hasi fájdalmat, uvula oedemát, a másíknál akut urticariát váltott ki.

Orális allergia szindróma összességében 16 (12,8%) személynél volt igazolható az anamnézis és a specifikus IgE szintek alapján. A torok-, nyelv- vagy száypadviszkést panaszoló betegek közül, 12-ből 10 esetben OAS-t igazoltunk, a többi hat esetben az OAS ajakoedemával jelentkezett.

A vizsgált beteganyagban a különféle panaszok háttérben igen gyakran fordult elő *gastroenterológiai megbetegedés* (85/125, 68%), és/vagy *mediátorintolerancia* (39/125, 31,2%), mint provokáló faktor. Jellemzően urticarias esetekben góc (26/125, 20,8%) igazolódott.

Urticaria és különféle lokalizációjú oedema együttesen (24 fő) leggyakrabban *gastroenterológiai megbetegedés* (reflux, H.pylori infekció, ulcus ventriculi/duodeni, 21/24, 87%) társulásában jelentkezett.

Hat betegnél (4,8%), az anamnézis alapján, az észlelt tünetek háttérben egyes *gyógyszerek oedemát provokáló mellékhatása* volt valószínűsíthető (két esetben angiotensin-receptor blokkoló szájdagadást, négy betegnél ACE-inhibitorok torok- illetve nyelvvoedemát okoztak). Ebben a csoportban a legfiatalabb beteg 52 éves, a legidősebb pedig 69 éves volt.

Az egyéb bőrgyógyászati kórképek esetében, periorális dermatitis háttérben minden esetben *gastroenterológiai megbetegedés* (5/5) illetve hasonló arányban (4/5) *mediátor intolerancia* (sajt, sör, eper, tojásos ételek, csokoládé, olajos magvak stb.) állt. Szoros korreláció volt észlelhető a *gastroenterológiai megbetegedés*, illetve az *acne* (3/3) és *rosacea* (4/4) tünetei között. Flush négyből három esetben *mediátor intolerancia* talaján lépett fel.

Megbeszélés

Az élelmiszerallergiák kialakulásának mechanizmusára több elmélet is napvilágot látott. Fontos hangsúlyozni, hogy a különböző életkorokra különböző immunológiai és anyagcsere statusok jellemzők, felnőttkorban a pathomechanizmus tehát több egymást követő vagy párhuzamos folyamat eredménye is lehet. A bőr és a nyálkahártyák, a bélmucosa permeabilitása szintén fontos tényező, mely időskorban változásokon megy keresztül.

Szenzibilizálódás, hajlamosító tényezők felnőttkorban

Az ételek vonatkozásában az orális tolerancia fontos tényező, hiszen hiánya vagy elvesztése allergiás reakciók kialakulásához vezet. Az orális tolerancia kialakulásában

allergén specifikus reguláló T-sejtek (Treg), Th1 sejtek, emellett az intestinalis epithel által termelt IL10 és TGF β , a humoralis immunrendszer részéről pedig az antigén specifikus IgA és élelmiszer specifikus IgG4 játszanak szerepet (11, 12). Az orális tolerancia kialakulhat ismételt alacsony dózisu allergén expozícióval, mely folyamat a Treg aktív szerepétől függ, míg a magas-dózis-orális toleranciát a specifikus anergia, illetve az allergén specifikus effektor T-sejtek FAS-mediált apoptosisa jellemzi (10, 11, 13). Kiemelendők a Foxp3+ Treg sejtek, mivel a FoxP3 mutáció atópiás dermatitist, asthmát, emelkedett IgE szintet, eosinophiliát és élelmiszerallergiát eredményez kutatások szerint (6, 10-12).

Patomechanizmus alapján az élelmiszerallergiákat több csoportra oszthatjuk. Egyes szerzők csupán az IgE-mediált folyamatokat tekintik „valódi” allergiának, ezért bizonyos beosztások inkább preferálják az „*immun-mediált élelmiszer reakciók*” elnevezést. A három fő csoport: IgE-mediált, nem IgE-mediált és kevert reakciók. *IgE-mediáltak* közé sorolhatjuk az élelmiszer által kiváltott anafilaxiát, az akut urticariát, angiooedemát. A bőrtünetek a leggyakoribb, élelmiszerallergiához köthető klinikai szimptomák. Respiratorikus tünetek közül IgE-mediált a rhinitis, a bronchospasmus, laryngospasmus. Azonnali típusú gastrointestinalis allergiás folyamat hányás, hasmenés, hasi görcs formájában jelentkezhet, rendszerint bőr és légúti tünetek is kísérik. Az orális allergia syndroma is az IgE-mediált folyamatok közé tartozik, ahogy az elsősorban fiatal felnőtteknél észlelt testmozgás indukálta anafilaxia, mely jellemzően gabonafogyasztást követ és pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert. *Nem IgE-mediált* kórkép a coeliakia (ezt egyes szerzők nem is sorolják az élelmiszerallergiák közé), továbbá bizonyos élelmiszer proteinek által kiváltott egyéb enteropathiak és kontakt ekzemák sejtmediált immunfolyamatok eredményei. Utóbbiak jellemzően szakmaspecifikus környezetben (szakács, felszolgáló) alakulnak ki. *Kevert típusú reakciók* eredményezhetik az atopias dermatitis tüneteit és az allergiás eosinophil oesophagitist is (1, 2, 4-6, 14, 15).

Fontos elkülönítenünk a hasonló (klinikailag akár azonos) tünetekkel jelentkező, de nem allergiás folyamatokon alapuló reakciókat. Ide sorolhatók az intoleranciák (laktóz, hisztamin, egyéb biogen aminok, adalékanyagok), a toxikus folyamatok (ételmérgezés), farmakológiai hatáson alapuló folyamatok (tyramin-, „sajtreakció”), gastrointestinalis zavarok (reflux, gastritis, gyulladósos bélbetegségek), az ételekkel kapcsolatos pszichogén reakciók (averzió), a systemas mastocytosis, carcinoid tumorok, valamint a gyógyszer mellékhatások és egyes beosztások szerint a coeliakia is (1, 2, 5).

A felnőttkori ételallergia egyrészt a gyermekkorból fennmaradó túlérzékenység (azaz hiányzó tolerancia), másrészt keresztreakciós mechanizmusokon keresztül kialakuló folyamat lehet, harmadrészt pedig – ritka esetben – *de novo* szenzibilizáció eredménye. A felnőttkori tejallergiára inkább bőrtünetek és légzőszervrendszeri panaszok jellemzőek, a gastrointestinalis panaszok inkább gyermekkorban jelentkeznek. Az OAS az egyik leggyako-

ribb keresztreakciós folyamat felnőttkorban, ennek alapja a pollenek elleni, légutakon át történő szenzibilizálódás (klinikailag allergiás rhinitis az anamnézisben). Ezt követik a zöldségek, gyümölcsök, fűszerek fogyasztása (oralis provokáció) során, hirtelen jelentkező keresztreakciós szimptomák: oropharyngealis pruritus, bizsergő érzet, ajak-, szájnyalkahártya-, nyelvoedema (2).

Az úgynevezett lipid transzfer protein (LTP) újabb kutatások tárgya. Az LTP a primer szenzibilizáció által kiváltott felnőttkori élelmiszerallergia és az ételekkel kapcsolatos anafilaxiás reakciók elsőszámú oka a mediterrán országokban. Az LTP hő- és pepszin rezisztens növényi pánallergén, mely eredetileg valószínűleg defenzív szerepet tölt be a gyümölcsök és zöldségek kórokozókval szembeni védelmében. Ilyen LTP például a barack Pru p3 proteinjé. LTP-vel való szenzibilizálódás leggyakrabban a barack pihének partikulumai által történik. Ennek módja részleteiben még kérdéses, legvalószínűbb a gastrointestinalis traktuson át, de légúton vagy bőrön keresztül is lehetséges. A légúti LTP szenzibilizálódás történhet a *Platanus acerifolia* (juharlevelű platán – Pla a3) vagy a ciprus pollenje által, illetve a barack LTP-nek környezetbe való bocsátása által. A bőrön keresztül az őszibarack érintésével is szenzibilizálódhatunk, a nektarin azonban nem okoz reakciót – itt hiányoznak a pihék. LTP indukálta anafilaxiás reakciót leírtak már csonthéjasok, paradicsom, citrusfélék, brokkoli, sáfrány, mustár esetében is (4, 9, 13, 16).

De novo felnőttkori szenzibilizálódást megfigyeltek foglalkozási esetekben, mint például a szója-, farkasbab allergia kialakulásánál. Itt respiratorikus úton történt az allergénnel való találkozás: a hüvelyesek lisztjét inhalálták az érintettek (9, 13). Egyes felnőttkori tojásallergiások a madarak tollában található proteinekkel szenzibilizálódtak szintén respiratorikus úton. Ez a protein keresztreakál a tojás egyes fehérjeivel, ezt *madártojás-syndromának* nevezzük (13).

Allergiás reakciók gyakoribbak genetikailag predisponált személyekben. Ilyen faktor például az atópiásoknál előforduló filaggrin-mutáció, melynek hatására elégtelené válik a bőr és a nyálkahártyák barrier funkciója, ami elősegíti az allergének penetrációját (3, 6, 8, 13, 17). Az allergiás reakciókat azonban nem lehet csupán egy-gén mutációjával magyarázni, több gén interakciója eredményezhet túlérzékenységre való hajlamot, emellett a környezet is befolyásolja a gének expresszióját az epigenetikai folyamatokon keresztül. Mivel prevalenciájuk gyorsabb ütemben növekedett, mint azt a genom szekvencia-változásával magyarázni lehetne, a környezet szerepe a pathogenesisben egyértelmű (1, 2, 6, 17, 18).

Felnőttkorban, minél idősebb a szervezet, annál valószínűbb a szerzett immunitásban bekövetkező változások kialakulása is. Ötvenévesekben a thymus csupán 10%-a funkcióképes, ami kevesebb natív T-sejtben és gyengült funkciójú memóriasejtben nyilvánul meg. Megfigyeltek egy Th1->Th2 shiftet is idősebbeknél, ennek kialakulási mechanizmusa még nem ismert. Vizsgálatok szerint az antitest-szintek nem, viszont a humoralis immunitás hatássósága csökken az idő folyamán. Ennek oka egyrészt a

gyengült T-sejt funkció, emellett pedig az idősebbekben megfigyelt IgG->IgM shift (19). A mucosa IgA-védelmese csökken az évek során, tehát nem a szerzett védekezés sérül, hanem a tolerancia indukciója lassul le. Ezek alapján a *de novo* szenzibilizációk kialakulása időskorban nem elvetendő lehetőség (19).

Az irodalomban a D-vitamin számos hatásáról olvashatunk a csontokra kifejtett hatásától kezdve az epithel sejtekre való hatásán át az immunsejtek érésében, differenciálódásában betöltött szerepéig. Léteznek adatok arra vonatkozóan, hogy az 1,25OH₂ D-vitamin antimikrobiális peptidek (pl. cathelicidin) expresszáldásában játszik szerepet. Ezek a vegyületek befolyásolják egyes gének transzkripcióját, így a D-vitamin közvetve szerepet játszik a bőrbARRIER integritásának megtartásában, a junctionalis gének kifejeződésének stimulálásán keresztül. *In vitro* vizsgálatok alapján az 1,25OH₂ D a CD4 sejtek differenciálódását IL-10 termelő Treg sejtek irányába tereli, emellett visszafogja a B-sejtek IgE-termelését. Ezen eredmények arra utalnak, hogy a D-vitamin megakadályozza, illetve gátolja az allergiás folyamatok kialakulását, de további vizsgálatokra van szükség ennek bizonyítására (20).

Időskorban a hypaciditas gyakran megfigyelhető, amit az igen gyakran használt protonpumpagátlók okoznak. A magas pH elégtelen emésztéshez vezet, mely új proteinek bejutását teszi lehetővé a bélrendszerbe. Élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakcióknál kofaktor lehet a testmozgás, alkohol, nonszteroid gyulladásgátlók egyidejű szedése vagy adalékanyagok is. Valószínűsíthető a bélmucosa permeabilitásának fokozásán keresztül kifejtett hatásuk. A testmozgás indukálta anafilaxia megelőzésére javasolják, hogy az érintettek a testmozgás előtt 3-6 óráig ne egyenek (1-4, 9, 10, 14, 21).

Diagnosztika

Elsőként nagyon fontos a részletes anamnézis és tünetek esetén a fizikális vizsgálat. A gyanúba vett „ételallergiák” 50-90%-a nem allergiás folyamat! Általánosságban elmondható, hogy az anamnézis tükrében indikálandó és értékelhető minden teszt is. Az élelmiszerallergiák közül a leggyakoribbak az IgE-mediált folyamatok. Ha a kórtörténet erre utal, a spec IgE meghatározása, vagy Prick-teszt a következő lépés. Ha nem, akkor az ajánlások szerint a gyanított étel elhagyása vagy provokációs tesztek jönnek szóba (1, 3, 4, 10, 14, 22).

A klinikumban az élelmiszerallergiákban a bőrtünetek közül az urticaria, angiooedema illetve az atópiás dermatitis fellángolása, az OAS tüneteként megjelenő ajak, nyelv-, szájpadszövetek, oedema típusos. A gastrointestinalis panaszok közül az étel elfogyasztását követően két órán belül fellépő hányás, hasmenés, a légúti tünetek közül pedig az anafilaxia, illetve a testmozgás által indukált anafilaxia jellemző. Kétes esetekben hasznos az ételnapló vezetése, melyben az összes elfogyasztott ételt és italt fel kell jegyezni, és érdemes ezt a listát több héten keresztül is vezetni. Fontos feltérképezni a potenciálisan fennálló trigger-faktorokat (egyidejű gyógyszeresedés,

gastrointestinalis megbetegedés, egyéb, ismert allergiák az anamnézisben). Ezek akár önmagukban is magyarázhatják, vagy színezhetik a tüneteket (1-5, 10, 14, 22).

IgE-mediált ételallergia diagnózisa

Az anamnézis alapján ilyenkor elsődleges a gyanúba vett étel azonosítása specifikus IgE-teszttel, illetve Prick-teszttel. Húsz éves kor felett legjellemzőbben a tenger gyümölcsei és aogyoró váltanak ki IgE-mediált reakciókat és jelentős az OAS-osok aránya is. Anamnesztikus adat nélküli spec IgE pozitívitas csupán a szenzibilizálódást igazolja, de nem jelent automatikusan élelmiszerallergiát. Pozitív lehet a teszt, ha korábban a betegnek valóban volt élelmiszerallergiája, de megjelent nála a tolerancia és klinikai tüneteket már nem mutat az adott étel elfogyasztása után. Bár a beteget mindig érdemes felvilágosítani, kizáró diéta elrendelését önmagában a laborlet nem indokolja (3, 6, 10).

Prick-tesztek élelmiszerekkel több módon végezhető (friss natív formában, vagy standard allergén extractumok segítségével). A natív élelmiszer Prick-teszt anyagai egyes földrajzi régiókban eltérőek. Gyógyszerhatás alatt álló (antihisztamin) vagy tünetes betegen Prick-teszt nem ajánlott, ilyenkor a spec IgE vizsgálatok elvégzése javasolt. A Prick-teszt is a szenzibilizálódást igazolja, pozitívitas nem egyenlő az élelmiszerallergia diagnózisával. Atópiásoknál a bőr fokozott reakciókészsége miatt e tesztekben a hamis pozitív, irritatív reakciók esélye nagyobb (22-24).

Bár a duplavak placebo-kontroll élelmiszer vizsgálatok (DBPCFC) tekinthetők „gold standardnak” a diagnózis felállításában, ez a vizsgálat megfelelő módon nehezen kivitelezhető, az anafilaxia veszélye pedig nagy. Ezért jellegzetes anamnézis és ezzel összhangban álló spec IgE ill. Prick-teszt pozitívitas esetén egyes szerzők szerint további vizsgálatok nem szükségesek az élelmiszerallergia diagnózisához, mások a DBPCFC elvégzését továbbra is fontosnak tartják (1-5, 10, 14, 16, 22, 25).

Nem IgE mediált élelmiszerallergiák diagnózisa

Ezekben a kórképekben a Prick-teszt, specifikus IgE meghatározás és az élelmiszer atopy patch teszt (ÉAPT) jön szóba. Ezeket jellemzően kombinációban javasolják, önmagukban nem diagnosztikusak. Allergiás kontakt dermatitisben az anamnézis, az étel kerülésekor fellépő tünetmentesség és a pozitív epicutan teszt vezet diagnózishoz. Atópiás dermatitisben az ÉAPT jelentősége még vitatott és egyelőre ez a módszer sem standardizált. Az eddigiek alapján elsősorban tej- és tojásallergiákban és inkább gyermekeknél bizonyult hasznosnak (1, 15, 22-25).

Bizonyos tesztek és eljárásokat (pl. basophil histamin release teszt, specifikus IgG antitestek kimutatása, electrodermalis tesztek, kineziológia) az irodalom nem javasol az élelmiszerallergiák diagnosztikájában (3, 5, 15, 23). Az IgG, IgM és IgA antitestek nem csak ételallergiásokban, hanem igen gyakran egészséges egyéneknél is kimutathatók bizonyos élelmiszerekre. Az IgG₄ illetve az IgA szintje adott esetben éppen deszenzibilizációs kezelés hatására emelkedik, tehát a tolerancia kialakulására utalhat. Emellett, gyulladáshoz vezető bélbetegségekben szenvedőknél is detek-

tálhatók étel-specifikus IgG és IgM antitestek, de nem egyértelmű, hogy ezek az antitestek patogenetikusak-e vagy sem (6, 15, 23, 26, 27) .

Terápiás lehetőségek

Az elsődleges terápiás lehetőség a mai napig az adott élelmiszer fogyasztásának kerülése. Enyhébb tüneteknél antihisztaminokat adunk, kiterjedt urticás, oedemás, anafilaxiás tüneteknél akután epinephrin, szisztémás szteroid választandó. Szakmaspecifikus kezelés válhat szükségessé allergiás eosinophil oesophagitisben, gastroenteritisben. A jövő kezelési stratégiái közé tartozik majd bizonyos élelmiszer allergének specifikus megkötése, illetve az allergiás reakciók célzott blokkolása. Az immunoterápiák célja a deszenzitizáció, az allergénnel szembeni tolerancia kialakítása. Az utóbbi években az orális/sublingualis immunoterápia került a figyelem középpontjába. Tejjallergia esetében például, habár a tejfehérje specifikus IgE szintek nem csökkentek, e kezelés hatására megnövekedett az IgG illetve IgG4 mennyisége (1, 10, 11, 15, 28). Az immunterápia kombinálása anti-IgE antitest terápiával, vagy egyéb adjuvánsokkal sikeres lehet, ez még vizsgálatok tárgyát képezi. Hasonlóan egyes citokineket és tolllike-receptorokat célzó terápiás stratégiák is, melyek a Th1-típusú immunválaszokat hivatottak felerősíteni a Th2-mediált folyamatokkal szemben (3, 8, 10, 11, 15).

Saját, korábbi felmérésünk során (29) célzottan felnőtt atópiás dermatitises populációt vizsgáltunk. Akkor atópiás betegeink 31%-a jelölt meg valamilyen élelmiszert adverz reakció provokáló tényezőjeként. A leggyakoribb tünetek OAS (az akkor vizsgált 200 beteg 15,5%-a) gastrointestinalis panaszok (9%), atópiás bőrtünetek rosszabbodása (5,5%) és urticaria (5%) voltak. Az eredmények alapján jóval alacsonyabb számban fordultak elő a klasszikus ételallergének a bőrtüneteket rontó, ill. provokáló tényezők között, mint az inhalatív allergénnel keresztreakciót mutató élelmiszerek, melyek többnyire OAS tüneteivel jelentkeztek.

Jelenlegi vizsgálatunkba változatos (bőr és egyéb) tünetekkel rendelkező, felnőtt betegeket vontunk be a beutaló diagnózistól függetlenül. Mindegyikük úgy vélte, hogy fennálló vagy recidiváló szimptomái mögött „ételallergia” áll. A 125, 18 éven felüli beteg közül végül csak háromnál (2,4%) diagnosztizáltunk IgE-mediált élelmiszerallergiát klasszikus ételallergénre, az anamnesztikus adatok és a specifikus IgE pozitívitás alapján (tej két esetben, szója egy esetben). Mindhárom beteg atópiás volt. Oralis allergia syndroma 16 személynél (12,8%) volt igazolható. A különféle panaszok háttérben leggyakrabban gastroenterológiai megbetegedés (68%), és/vagy mediátorintolerancia (31,2%) állt. Fontos kiemelni, hogy hat idősebb betegnél az észlelt oedemás tünetek háttérben nem élelmiszer provokáció, vagy egyéb alapbetegség, hanem a szedett gyógyszerek mellékhatása volt valószínűsíthető. Az egyéb (jellemzően nem allergiás etiológiájú) bőrgyógyászati kórképeknél (perioralis dermatitis, acne, rosacea, flush) szinte minden esetben gastroenterológiai megbetegedés, illetve mediátor intolerancia szerepelt az anamnézisben.

Adataink megerősítik az irodalomból ismert és korábbi vizsgálataink során is igazolt állítást, hogy felnőtteknél az „élelmiszerallergiának” vélt tünetek, tünet-együttesek csupán kis hányada vezethető vissza a gyermekkorban típusos, a laikus közvélemény számára viszont elsődlegesen ismert és gyanúba vett klasszikus ételallergénekre (pl. tej, szója). Jellemzőbb az inhalatív allergénnel keresztreakciót mutató élelmiszerek provokáló hatása, melyek OAS-t okoznak. A specifikus IgE vizsgálatok nem mindig korrelálnak a tünetekkel, mindig az anamnézissel és a klinikummal együtt értékelendők. „Ételallergiára” gondoló, ennek kivizsgálási igényével jelentkező felnőtt betegeknek fontos a gastroenterológiai háttér, valamint – elsősorban idősebbeknél - az egyidejűen fellépő gyógyszer mellékhatások felderítése is.

IRODALOM

1. Kurowski K., Boxer R. W.: Food Allergies: Detection and Management. *Am Fam Physician*. (2008) 77, 1678–1686.
2. Seitz C. S., Pfeuffer P., Raith P., Bröcker E. B., Trautmann A.: Food allergy in adults: an over- or underrated problem? *Dtsch Arztebl Int*. (2008) 105, 715–23.
3. Sicherer S. H., Sampson H. A.: Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. (2014) 133, 291–307.
4. Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T. és mtsai.: Japanese Guideline for Food Allergy. (2011) 60, 221–236.
5. Sicherer S. H., Sampson H. A.: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) 125, 116–125.
6. Berin M. C., Sampson H. A.: Food Allergy: An Enigmatic Epidemic. *Trends Immunol*. (2013) 34, 390–397.
7. Möhrenschrager M., Ring J.: Food Allergy: An Increasing Problem for the Elderly. *Gerontology* (2011) 57, 33–36.
8. Sicherer S. H., Leung D. Y. M.: Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2013. *Allergy Clin Immunol*. (2013) 133, 324–34
9. Yun J., Katelaris C. H.: Food allergy in adolescents and adults. *Intern Med J*. (2009) 39, 475–478.
10. Wang J., Sampson H. A.: Food allergy. *J Clin Invest*. (2011) 121, 825–837.
11. Rachid R., Umetsu D. T.: Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Semin Immunopathol*. (2012) 34, 689–702.
12. Arató A.: Mérföldkövek az immunmediált bélbetegségek patomechanizmusának megértésében az elmúlt 35 évben. *Orv Hetil*. (2013) 154, 1512–1523.
13. Riccardo A., Leonardo A.: Does Sensitization to Foods in Adults Occur Always in the Gut? *Int Arch Allergy Immunol*. (2011) 154, 6–14.
14. Urisu A., Ebisawa M., Ito K. és mtsai.: Japanese Guideline for Food Allergy. (2014) 63, 399–419.
15. Stapel S. O., Asero R., Ballmer-Weber B. K. és mtsai.: Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report *Allergy* (2008) 63, 793–796.
16. Riccardo A., Pravettoni V.: Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. (2013) 13, 379–385.
17. Tezza G., Mazzei F., Boner A.: Epigenetics of allergy. *Early Hum Dev*. (2013) 89, 20–21.
18. Hong X., Wang X.: Early Life Precursors, Epigenetics, and the Development of Food Allergy. *Semin Immunopathol*. (2012) 34, 655–669.
19. Diesner S. C., Untersmayr E., Pietschmann P. és mtsai.: Food allergy: only a pediatric disease? *Gerontology* (2011) 57, 28–32.
20. Peroni D. G., Boner A. L.: Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. (2013) 13, 287–292.

21. *Hompes S., Dölle S., Grünhagen J. és mtsai.*: Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy* (2013) 3. *Clinical and Translational Allergy* (2013) 3, 8.
 22. *Boyce J. A., Burks A. W., Jones S. M. és mtsai.*: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* (2011) 111, 17–27.
 23. *Lieberman J. A., Sicherer S. H.*: Diagnosis of food allergy: Epicutaneous skin test sin vitro tests and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep.* (2011) 11, 58-64.
 24. *Lieberman J. A., Sicherer S. H.*: The diagnosis of food allergy. *Am J Rhinol Allergy* (2010) 24, 439–43.
 25. *Chung B. Y. Kim H. O. Park C. W. és mtsai.*: Diagnostic Usefulness of the Serum-Specific IgE, the Skin Prick Test and the Atopy Patch Test Compared with That of the Oral Food Challenge Test. *Ann Dermatol.* (2010) 22, 404-411.
 26. *Kulis M., Saba K., Kim E. H., és mtsai.*: Increased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129, 1159-1162.
 27. *Vickery B. P., Lin J., Kulis M., és mtsai.*: Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 131, 128-134.
 28. *Skripak J. M. Nash S. D., Rowley H. és mtsai.*: A randomized double blind placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* (2008) 122, 1154-1160.
 29. *Pónyai Gy., Kiss D., Németh I., Temesvári E.*: Élelmiszerekkel kapcsolatos adverz reakciók felnőttkori atópiás dermatitisben. *Bőrgyógy Vener Szle* (2008) 84, 108-115.
- Érkezett: 2015. 01. 15.
Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek epidemiológiai vizsgálata

Epidemiological survey of patients with melanoma diagnosed at the Department of Dermatology, Dermatooncology and Venerology, Semmelweis University

TÓTH VERONIKA DR., SOMLAI BEÁTA DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma túlélése elsősorban a TNM-stádium függvénye, azonban a Nemzeti Rákregiszter a daganatokat stádiumok alapján nem részletezi. Vizsgálatunk során felmértük a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2004–2009 között diagnosztizált 1160 cutan melanomás beteg (558 férfi és 602 nő, átlagéletkoruk 59 ± 16 év) stádiumait. Nagy esetszámú nemzetközi vizsgálatokkal összehasonlítva az IA és IV-es stádiumban a klinika betegeinek aránya kedvezőnek bizonyult, viszonylag magas százalékban fordultak elő a korai melanomák (IA: 43,8%) és alacsony volt a késői, IV-es stádiumú daganatok aránya (0,4%). A vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy a korai diagnózis további javítása érdekében a lakosság folyamatos felvilágosítása, primer és szekunder prevenciók programok szükségessé válnak.

Kulcsszavak:
melanoma - TNM beosztás - stádium - nemzetközi összehasonlítás

SUMMARY

Survival of patients with malignant melanoma primarily depends on tumor stage. Hungarian National Cancer Registry does not specify tumors according to TNM stages. The authors surveyed the stage distribution of melanomas at the Department of Dermatology, Dermatooncology and Venerology, Semmelweis University by 1160 patients (558 males and 602 females, aged 59 ± 16 years) diagnosed with cutaneous melanoma between 2004–2009. In comparison with international studies, the case distribution was favorable in stages IA and IV, i.e. the proportion of early melanomas was relatively high (IA: 43.8%), while the incidence in stage IV was low (0.4%). The study underlines the necessity of prevention and awareness campaigns that may result in an increase of the number of the early diagnosed melanomas.

Key words:
melanoma - TNM classification - stage - international comparison

Az elmúlt évtizedek során a melanoma incidenciája Ausztráliában, az Amerikai Egyesült Államokban és Európa számos országában, köztük hazánkban is emelkedést mutatott (1, 2, 3, 4, 5). Magyarországon az évente diagnosztizált rosszindulatú daganatokat nemek és korcsoportok szerint a Nemzeti Rákregiszterben tartják nyilván (1). A Nemzeti Rákregiszter más nagy rákregiszterekhez (GLOBOCAN 2008, Cancer in Five Continents) hasonlóan a daganatokat stádiumok szerinti bontásban nem ismerteti (6, 7).

2001 és 2012 között a hazánkban diagnosztizált és bejelentett invazív melanoma esetszámokat és a melanoma miatti halálozásokat az 1. táblázat foglalja össze. Az esetszámok a 11 év alatt összességében emelkedést mutattak és végig magasabbak voltak a nők között, az incidenciá-

2001 és 2012 között 12/100 000-ről 23/100 000-re emelkedett. Az invazív melanomák incidenciája az egész időszak alatt jelentősen meghaladta az in situ tumorokét, ami 1,8/100 000 (2001) és 5,1/100 000 (2012) között változott. A vizsgált 11 év alatt az in situ melanomák aránya az összes melanomán belül 5%-kal emelkedett, 13%-ról (2001) 18%-ra (2012) nőtt.

2001 és 2012 között Magyarországon az évenként elhalálozottak száma 318 (2009-ben) és 379 (2012-ben) fő között ingadozott. A halálesetek számával párhuzamosan változott a mortalitás, mely 2001-2005 majd 2009-2012 között egyértelmű emelkedést mutatott, a köztes éveket átmeneti növekedés és csökkenés egyaránt jellemezte. A vizsgált időszakban - 2003 kivételével - az exitusok száma a férfiaknál minden évben magasabb volt mint a nőknél.

Év	Új esetek száma			Incidencia (új esetek száma/ 100000 lakos)	Exitusok száma			Mortalitás (meghaltak száma/ 100000 lakos)
	Férfi	Nő	Együtt		Férfi	Nő	Együtt	
2001	570	685	1255	12	188	137	325	3,2
2002	627	795	1422	14	170	158	328	3,2
2003	743	947	1690	17	153	177	330	3,3
2004	739	884	1623	16	202	142	344	3,4
2005	807	955	1762	17	180	172	352	3,5
2006	820	926	1746	17	171	148	319	3,2
2007	844	936	1780	18	197	145	342	3,4
2008	930	1085	2015	20	184	156	340	3,4
2009	950	1059	2009	20	190	128	318	3,2
2010	880	1031	1911	19	205	131	336	3,4
2011	977	1001	1978	20	214	154	368	3,7
2012	1066	1222	2288	23	210	169	379	3,8

Megjegyzés: az incidencia értékeket a melanoma esetszámok, a mortalitás értékeket a melanoma miatti halálesetek száma és a Központi Statisztikai Hivatal magyarországi népességi adatai alapján számoltuk ki. *Forrás:* Központi Statisztikai Hivatal, Demográfiai lekérdező (8).

1. táblázat

Az újonnan felismert melanómák és a melanoma miatt meghaltak száma, melanoma incidencia és mortalitás adatok 2001-2012 között Magyarországon

Gaudi és munkatársai vizsgálata szerint 1975-2001 között mindkét nemnél emelkedett a melanoma miatti halálozás. Férfiaknál 1975-ben 86, míg 2001-ben 188 beteg exitált a daganat következtében. Nőknél az évenkénti halálozás 82 főről (1975) 137-re (2001) emelkedett (9). 17 éves intervallumot (1975-2012) tekintve tehát hazánkban a melanoma miatt meghaltak száma mindkét nemnél jelentősen, férfiaknál 216%-kal (86-ről 186-re), nőknél 199%-kal (82-ről 163-re) nőtt.

ta) és 41 417, a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) adatbázisban nyilvántartott, egyesült államokbeli onkológiai centrumban gondozott melanomás beteg stádium szerinti esetszámával (2. táblázat). Az eltérést 95% konfidencia szint mellett, 5% alatti p értéknel fogadtuk el szignifikánsnak.

	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
AJCC	4510	4665	2675	2086	978	382	543	603	1158
SEER	23 744	8595	3297	1770	412	154	1121	576	1503

2. táblázat

A melanoma stádium szerinti esetszámai az AJCC és a SEER betegcsoportban (12, 13)

Módszerek

A klinika betegeinek retrospektív vizsgálatához szükséges adatokat a Medical Solution betegnyilvántartó program segítségével összesítettük, a betegeket a Betegségek Nemzetközi Osztályozása szerint cutan invazív (C4300-4390) és in situ (D0300-0390) melanoma kódok alapján azonosítottuk (10, 11).

A primer melanómák stádium vizsgálatát és elemzését a 2004. január 1. és 2009. december 31. között diagnosztizált betegek körében végeztük, a betegek kórtörténetét 2012. április 30-ig követtük.

A betegekre vonatkozó adatokból 26 600 elemet tartalmazó adatbázist hoztunk létre. A név, a születési dátum, a lakhely, a diagnózis dátuma, a melanoma szövettani jellemzői minden beteg esetében rögzítésre kerültek. A stádium megállapításához az ambuláns lapokból/kórlapokból kikerestük a laboratóriumi, ultrahang, mellkas röntgen és további képalkotó, illetve az aspirációs citológiai vizsgálatok eredményeit. A daganatokat a TNM 7. kiadása szerint in situ, illetve IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IV stádiumú invazív tumorokra osztottuk. Ezeken túl rögzítettük a követési idő alatt kialakult metastasisokat, elvégzett MR, CT, PET CT vizsgálatokat, műtéti beavatkozásokat és kezeléseket (interferon, kemoterápia, irradiáció).

Az adatok statisztikai elemzése során az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámokat χ^2 próba segítségével hasonlítottuk össze ausztráliai, európai, egyesült államokbeli onkológiai centrumban gondozott 17 600 (American Joint Committee on Cancer [AJCC] vizsgálá-

	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC
Férfi	191	66	35	37	62	32	23	11
Nő	227	92	40	35	45	25	21	8
Együtt	418	158	75	72	107	57	44	19
	576		254			120		

3. táblázat

Az I-III-as stádiumba tartozó melanomás betegek száma

Eredmények

1. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika melanomás betegeinek stádium szerinti megoszlása

Klinikánkon a vizsgált hat év alatt összesen 1160 in situ és invazív cutan melanómát diagnosztizáltunk. A betegek között 558 (48%) férfi és 602 (52%) nő volt. A melanoma felismerésekor a betegek átlagéletkora 59 ± 16 év (átlag \pm standard deviáció) volt.

Az 1. ábra és a 3. táblázat a tumorok stádium szerinti megoszlását foglalja össze. A daganatok körülbelül egyötödét az in situ (17,8%) illetve a II-es stádiumú (21,9%) melanómák képezték. Az esetek fele (49,7%) az I-es stádiumba, egytizede (10,3%) a III-as stádiumba tartozott, míg a IV-es stádiumban igen alacsony volt az esetszám.

Az I-es stádium esetszámai együttesen és nemekénti bontásban is szignifikánsan ($p < 0,0001$) meghaladták a többi stádiumot. A korai melanomáknál (in situ, I-es stádium) a nők között, a II-es és III-as stádiumban pedig a férfiaknál észleltünk több daganatot (1. ábra).

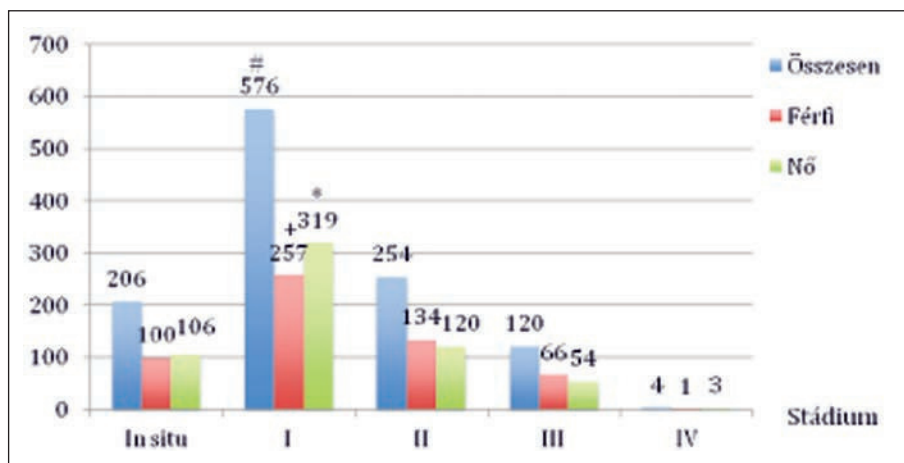
A 3. táblázatban az I-III-as stádiumhoz tartozó melanomákat részletes bontásban ismeretjük. Az I-es stádiumú betegek között 73% IA stádiumú, a II-es stádiumon belül a betegek többsége (42%) IIC stádiumú, a III-as stádiumban pedig a legtöbb beteg (47%) a IIIA stádiumú volt.

2. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán az egyes stádiumokhoz tartozó esetszámok összehasonlítása a nemzetközi adatokkal

Az adatok összehasonlítása során három betegcsoportnál (AJCC, SEER betegcsoport, SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika) vizsgáltuk az esetek stádium szerinti százalékos megoszlását (2. ábra).

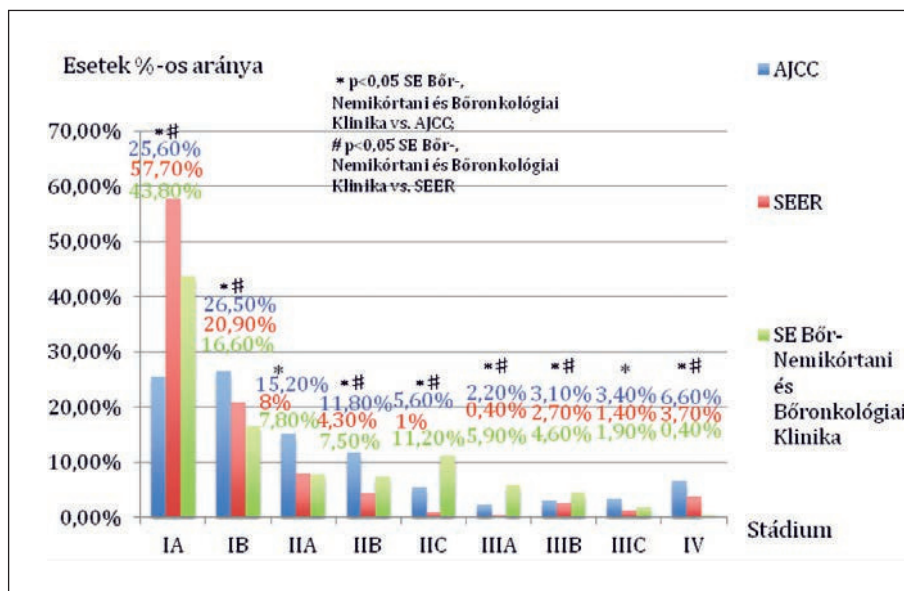
Az IA stádiumba klinikánk betegeinek 43,8%-a tartozott, ami a két nagy betegcsoport értéke közé esett. A még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban klinikánk betegei voltak jelen a legkisebb arányban. A stádiumok emelkedésével a IIB-től a SEER, majd a IIC stádiumtól az AJCC csoporthoz viszonyítva is nagyobb százalékban szerepeltek a klinika betegei. A már regionális nyirokcsomó metastasisissal járó IIIA és IIIB stádiumú betegek szintén többségben voltak klinikánkon. Az utolsó stádiumoknál a klinika betegeinek megoszlása kedvezőbbé vált, a IIIC stádiumban már nagyobb arányban szerepeltek az AJCC csoport betegei, a belszeri metastasisissal járó IV-es stádiumba pedig betegeinknek mindössze 0,4%-a tartozott. Ez az érték alacsonyabb mind a SEER, mind az AJCC csoport esetszámánál (2. ábra).

Annak megítélése céljából, hogy a klinika betegei és a két nagy betegcsoport – AJCC, SEER – között az esetszámok eltérése szignifikáns-e, χ^2 próbát végeztünk. A próba során mindkét populáció esetszámait összehason-



1. ábra

A melanomák stádiumok és nemek szerinti megoszlása (szimbolumok jelentését lásd lent)¹



2. ábra

A stádiumok százalékos megoszlása a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán, valamint az AJCC és a SEER betegcsoportban

lítottuk klinikánk betegeivel. Az AJCC betegcsoport esetén a p érték az összes stádiumban 5% alatt volt. A SEER csoporttal történt összehasonlításakor az eltérés csak a IIA és IIIC stádiumban nem bizonyult szignifikánsnak (IIA: $p = 0,8693$, IIIC: $p = 0,1821$), tehát két stádium kivételével az esetszámok közti eltérések szignifikánsak voltak.

Megbeszélés

A klinika betegeinek stádiumok szerinti megoszlását az 1. ábra szemlélteti. Betegeink 49,7%-a az I-es stádiumhoz tartozott, további 18% in situ daganatnak bizonyult. Így igen magas, 68% volt az ebbe a két korai stádiumba tartozó melanomák aránya. A II-es stádiumú daganatok az összes tumor 22%-át képviselték, ezek alapján elmondható, hogy az újonnan diagnosztizált melanomák 90%-a lokalizált volt.

¹ #, +, *: $p < 0,05$ összes beteg, férfi és nő: I-es stádium vs. összes beteg, férfi és nő in situ, II, III, IV

A stádiumokat tovább bontva (2. ábra) az IA stádiumban betegeink aránya kedvezőnek mondható: 43,8%-uk tartozott ide, ami a két nagy betegcsoport (SEER: 57,7%, AJCC: 25,6%) értéke közé esett, az eltérés mindkét irányba szignifikáns volt. *Troyanova és munkatársai* (14) eredménye szerint Bulgáriában az IA stádiumba lényegesen kevesebb beteg, csupán az esetek 6,1%-a tartozott. Nyugat-Európában az újonnan diagnosztizált melanomák 70%-ának vastagsága 1 mm-nél kisebb (TNM: 1a,0,0; 1b,0,0) (15-18), klinikánk betegeinél ebbe a csoportba a daganatok 46%-a tartozott. Ez az adat Nyugat-Európa és a SEER csoport adatainál kedvezőtlenebb, a bulgáriai és a romániai adatoknál – melyek szerint ezekben az országokban a tumorok kevesebb mint 10%-a 1 mm alatti – kedvezőbb (14, 19). A hazai adatok az AJCC csoport eredményeinél – ahol a melanomák 33,5%-a 1 mm alatti – szintén kedvezőbbek. Hátrányos különbségnek mondható, hogy a még korai tumorokat jelentő IB-IIA stádiumban – szignifikánsan alacsonyabb értékkel – csupán az AJCC és SEER csoport után következnek a klinika betegei. A már regionális nyirokcsomó metastasisissal járó IIIA és IIIB stádiumokban a három betegcsoport közül a klinika betegei szerepeltek a legmagasabb százalékban. A későbbi stádiumok felé haladva a kedvezőtlen tendencia megfordul, a IIIC (nyirokcsomó makrometastasis, vagy in-transit/szatellita metastasis) stádiumban az AJCC csoport betegei már szignifikánsan nagyobb arányban vannak reprezentálva. A bulgáriai betegek 18,2%-a III-as stádiumú volt, szemben a klinikán észlelt 13%-kal (14). Klinikánkon a belszervi metastasisissal járó IV-es stádiumba mindössze a betegek 0,4%-a tartozott. Ez szignifikánsan alacsonyabb mind a SEER (3,7%), mind az AJCC (6,6%) csoport értékénél. Hasonló eredményt kapunk, ha a bulgáriai adatokat vetjük össze klinikánk adataival. A bulgáriai betegek közel egynegyede a már áttéttel járó III-as és IV-es stádiumba tartozott. A IV-es stádiumban pedig klinikánk betegeinek 0,4%-os aránya áll szemben a több mint tízszer magasabb (6%) bulgáriai előfordulással (14).

Kedvező, hogy a klinika betegei esetében – a IIC stádiumnál észlelt kiugrástól eltekintve – a melanomák aránya a későbbi stádiumok felé haladva folyamatosan csökken. Az AJCC és SEER populációnál a IIIA stádiumig csökkenés, innen azonban ismét emelkedés figyelhető meg (kivételek: AJCC: IB, SEER: IIIC).

Az egyes stádiumoknál észlelt hátrányosabb megoszlást alátámasztja *De Vries és munkatársai* vizsgálata, mely során 23 európai rákregiszterben tekintették át az újonnan diagnosztizált melanomák stádiumait (20). A tanulmány alapján a Közép-Kelet-európai országokban Észak- és Nyugat-Európaéhoz képest az alacsonyabb incidenciához hátrányosabb stádium szerinti megoszlás és magasabb mortalitás társul. Az Egyesült Államokban, Ausztráliában, Nyugat-Európában tapasztalt kedvezőbb megoszlásnak számos oka lehet, melyek közül *Forsea és munkatársai* kiemelik a betegek felvilágosításában, az egészségügyi oktatásban, az országos rákregiszterekben, a rizikófaktorokban, az orvosi ellátásban fennálló különbségeket (19).

A klinikán diagnosztizált betegek nemzetközi összehasonlításban is kedvező stádium megoszlása egyrészt a közép-magyarországi bőr- és nemibeteg gondozók megfelelő felkészültségét mutatják. Az adatok másrészt felhívják a figyelmet arra, hogy a melanoma incidenciája és mortalitása radikális csökkentése érdekében hazánkban is további lépések szükségesek, melyek során lényeges szerepet kell kapnia a primer és szekunder prevenciónak, a lakosság bődaganatokkal, UV védelemmel kapcsolatos oktatásának, felvilágosításának, az orvosok folyamatos továbbképzésének.

IRODALOM

1. *Nemzeti Rákregiszter Online lekérdező felülete* (Internet). Budapest: Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ (megnézve: 2014.04.26.). Megtalálható: http://www.honcology.hu/portal/page/portal/OOI/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901/Statistika
2. *Coory M., Baade P., Aitken J. és mtsai.*: Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control*, (2006) 17(1), 21-7.
3. *Lasithiotakis K. G., Leiter U., Gorkievicz R. és mtsai.*: The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*, (2006) 107(6), 1331-9.
4. *Stang A., Pukkala E., Sankila R. és mtsai.*: Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer*, (2006) 119(2), 380-4.
5. *Lipsker D., Engel F., Cribier B. és mtsai.*: Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol*, (2007) 157(2), 338-43.
6. *Cancer Incidence in Five Continents* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://ci5.iarc.fr>
7. *GLOBOCAN 2008* (Internet). Lyon: International Agency for Research on Cancer (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://globocan.iarc.fr>
8. *Népesség, népmozgalom (1941-)* (Internet). Budapest: Központi Statisztikai Hivatal (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnt001b.html
9. *Gaudi I., Kásler M.*: A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975 és 2001 között Magyarországon. *Magy Onkol*, (2002) 46(4), 291-5.
10. *International Classification of Diseases* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). Megtalálható: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C43.0>
11. *International Classification of Diseases* (Internet). Genf: World Health Organisation (megnézve: 2014.11.26.). <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D03>
12. *Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J. és mtsai.*: Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, (2001) 19, 3635-3648.
13. *Gimotty P. A., Botbyl J., Soong S. J. és mtsai.*: A Population-Based Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol*, (2005) 23(31), 8065-75.
14. *Troyanova P., Valerianova Z., Danon S.*: Clinical stages of cutaneous malignant melanoma in Bulgaria. *Neoplasm*, (2000) 47, 257-60.
15. *Garbe C., Leiter U.*: Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, (2009) 27, 3-9.
16. *Baumert J., Schmidt M., Giehl K. A. és mtsai.*: Time trends in tumour thickness vary in subgroups: analysis of 6475 patients by age, tumour site and melanoma subtype. *Melanoma Res*, (2009) 19, 24-30.
17. *Downing A., Newton Bishop J. A., Forman D.*: Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. *Br J Cancer*, (2006) 95, 91-5.

18. Bono A., Tolomio E., Bartoli C. és mtsai.: Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori*, (2008) 94, 11-3.
19. Forsea A. M., Del Marmol V., de Vries E. és mtsai.: Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*, (2012) 167(5), 1124-30.
20. de Vries E., Bray F. I., Eggermont A. M. és mtsai.: European Network of Cancer Registries.: Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. *Eur J Cancer Prev*, (2004) 13, 387-95.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

HAZAI HÍREK

Az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport ez évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlésén 2014. november 28-án tartotta meg.

Az MDT 87. Tudományos Ülésén önálló szekcióban elhangzott előadások a kontakt szenzibilizáció új és már ismert allergénjei, valamint az új expozíciós lehetőségek ismertetésével (Dr. Temesvári Erzsébet) indult, ezt követően a bejelentett foglalkozási bőrbetegségek adatainak, valamint a foglalkozási betegségekre hajlamosító atópiás dermatitis jelentőségének részletezésével (Dr. Kohánka Valéria) folytatódott. Dr. Pónyai Györgyi a Munkacsoport elmúlt évi multicentrikus vizsgálati anyagának összefoglalásával a levendulaolaj túlérzékenység felmérésének eredményéről tartott előadást. Dr. Nagy Gabriella az elmúlt 10 év leggyakoribb kontakt allergénjeit figyelembe véve saját vizsgálatában végzett bőrpróbák metodikai kérdéseiről értekezett.

A szimpóziumot követően a Munkacsoport az elmúlt év vizsgálati adatainak megbeszélésén túl a 2015. évi multicentrikus tesztelés tervezéséről, szervezéséről döntött, ennek során a methilisothiazolin (MI) tesztelés vizsgálati paramétereit határozta meg. A MI allergén tesztelését a rutin vizsgálatokban az ún. Magyar Sor bővítéseként, új tesztanyagként javasolta.

Budapest, 2014. november 28.

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár, a Munkacsoport vezetője

Nemlineáris mikroszkópia alapjai és alkalmazási lehetőségei a dermatológiában

Principles of nonlinear microscopy and application possibilities in dermatology

HALUSZKA DÓRA^{1,2}, LŐRINCZ KENDE DR.¹, CSÁKÁNYI ATTILA², VASS LAJOS²,
KROLOPP ÁDÁM³, KOLONICS ATTILA DR.^{2,3}, SZIPÓCS RÓBERT DR.^{2,3},
KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia Wigner Fizikai Kutatóközpont Szilárdtest-fizikai és
Optikai Intézet², Budapest
R&D Ultrafast Laser Kft.³, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A nemlineáris mikroszkópiai módszerek az elmúlt évtizedben egyre elterjedtebbé váltak az alap kutatásokban és a klinikumban egyaránt. A bőrben található kromofórok közel-infravörös hullámhossz tartományban (700 – 1300 nm) történő gerjesztése biztonságos, jelölés nélküli képalkotást tesz lehetővé, nagy térbeli és időbeli felbontás mellett. Publikációnkban elsőként a nemlineáris képalkotó módszereket ismertetjük, majd ezek alkalmazási lehetőségeit mutatjuk be különböző dermatológiai kórképek kapcsán. Emellett munkacsoportunk legfontosabb fejlesztéseiről és eredményeiről számolunk be.

Kulcsszavak:
nemlineáris mikroszkópia - bőr - in vivo
diagnosztika

SUMMARY

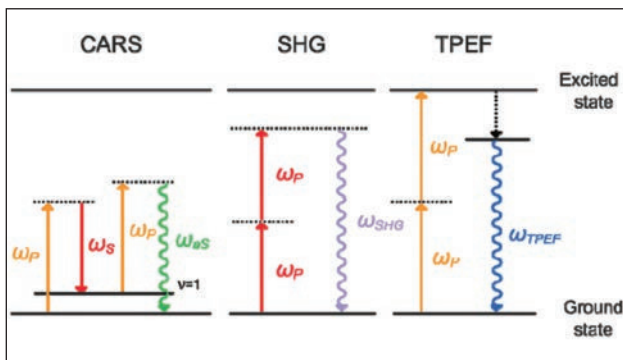
Nonlinear optical imaging techniques have become increasingly popular over the past decade both in the field of basic research and clinical practice. The excitation of skin chromophores in the near infrared spectral range (700-1300 nm) allows safe, label-free imaging with high spatial and temporal resolution. In the first part of our article we discuss the main principles of various nonlinear optical techniques, then we show the application possibilities of them in dermatology. In the second part of our review we report the main investigations and results of our group.

Key words:
nonlinear microscopy - skin - in vivo
diagnostics

A háromdimenziós képalkotó módszerek az utóbbi évtizedekben egyre inkább elterjedtek a diagnosztikában és az alap kutatásban egyaránt. A technika fejlődésének köszönhetően ma már a CT, MRI és ultrahang készülékek is alkalmasak háromdimenziós leképezésre különböző szoftverek segítségével, azonban ezek a módszerek időigényesek lehetnek, és a pácienseket egyes esetekben jelentős mennyiségű ionizáló sugárzás éri (1). Napjainkban a bőrgyógyászati kórképek diagnosztizálására az ultrahang technika (UH) és az egyre népszerűbb *in vivo* konfokális mikroszkópia alkalmazása a legelterjedtebb (2, 3). A módszerek közül az előbbinél korlátot szabhat az alacsony felbontás (50 µm), míg utóbbinál a csekély penetrációs készség és a fototoxicitás (4).

Az 1990-es években egy új képalkotó módszer, a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia mikroszkópia hozott áttörést a háromdimenziós képalkotásban, amely nemlineáris optikai elven működik. A nemlineáris optika az optika azon területe, ami a fény terjedését, nemlineáris kölcsönhatását írja le optikai közegben, ami tipikusan nagy fényintenzitások esetén érzékelhető és mérhető. Ekkor az optikai közeg polarizáltsága nemlineárisan függ a fény elektromos terétől. Impulzusüzemű lézerek esetében a lézer energiája az egyes, viszonylag ritkán egymást követő lézerimpulzusokban koncentráldódik, ezért ezekben a lézerekben gyakran tapasztalunk nemlineáris jelenséget, – gyakran a lézerműködés is ezeken a folyamatokon alapul (5). Számos nemlineáris optikai folyamat alkalmas bioló-

Levelező szerző: Dr. Wikonkál Norbert
e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu



1. ábra

A nemlineáris optikai jelenségek energiadiagramja

giai minták *in vivo* vizsgálatára, mint például a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (TPEF), a másodharmonikus keltés (SHG) vagy a koherens anti-Stokes Raman szórás (CARS).

A kétfoton gerjesztés jelenségének vizsgálata egészen az 1930-as évekig nyúlik vissza, amikor *Maria Göppert-Mayer* először tesz említést a kétfoton gerjesztés elméleti alapjairól doktori disszertációjában (6). A jelenséget azonban először *Kaiser* és *Garett* erősítette meg kísérleteiben, 1963-ban (7). Ezután ismét évtizedeknek kellett eltelnie, mire a technika és a fejlesztések eljutottak odáig, hogy megépüljön az első kétfoton fluoreszcencia mikroszkóp. *Denk, Webb és munkatársai* ezzel forradalmasították a háromdimenziós képkalkotás módszerét (8). A mérés újszerűsége abban rejlik, hogy a gerjesztő lézer fényforrás csak egy 0,3 μm átmérőjű és 0,1 femtoliter térfogatú fókuszpontban hozza létre a vizsgálni kívánt anyag kétfotonos gerjesztéséhez szükséges energiasűrűséget, ott is tipikusan csak egy 0,1-1 ps-os intervallumon belül, így a lézer átlagteljesítménye továbbra is néhány mW-os tartományban tartható. A képkalkotás ezen módszere nem gerjeszti a minta fókuszpontján kívül eső részeit, így a sejtkárosító hatásokat, melyek eddig jelentősen korlátozták a lézer sugárral történő *in vivo* vizsgálatokat, jelentősen csökkenteni tudja. Ahhoz, hogy a különböző nemlineáris folyamatok létrejöhessenek egy nagy intenzitású, impulzus üzemű, hangolható lézer fényforrás szükséges, mely képes a kétfoton gerjesztéshez szükséges foton sűrűséget előállítani (8). A bőrben előforduló természetes kromofórok gerjesztése többnyire 350-550 nm-es hullámhossz tartományba esik, de a kétfoton effektus hullámhossz kétszerezése miatt, a képkalkotáshoz egy közel-infravörös (700-1300 nm) tartományban hangolható lézer fényforrás szükséges (9). Emellett a hosszabb hullámhosszak alkalmazása lehetővé teszi a fény mélyebb rétegekbe történő penetrációját, így akár fél mm-es mélységben is lehetséges a képkalkotás. A módszer további előnye a festékjelölés-mentes mérés lehetősége. Molekuláris és sejtbiológiai kutatásokban, illetve állatkísérletekben gyakran alkalmazott technika a különböző fluoreszcens indikátorok használata vagy génmódosított, fluoreszcens proteinnel jelölt transzgenikus állatmodellek vizsgálata, melyek segítségével számos szövet és sejtkomponens egyértelműen detektálható, követhető. A módszerek hátránya, hogy a fluoreszcens festékek, fő-

leg DNS-kötő tulajdonságuk révén, potenciálisan toxikus vagy rákkeltő hatásúak lehetnek, ezért *in vivo* alkalmazásuk nem biztonságos (10). A zöld fluoreszcens proteinnel (EGFP – enhanced green fluorescent protein) jelölt transzgenikus állatmodellek felfedezése (11) mérföldkő volt számos gyógyíthatatlan betegség, mint például a daganatos megbetegedések (12) vagy az Alzheimer-kór kutatásában (13), azonban az állatok tenyésztése sok időt vehet igénybe és meglehetősen költséges.

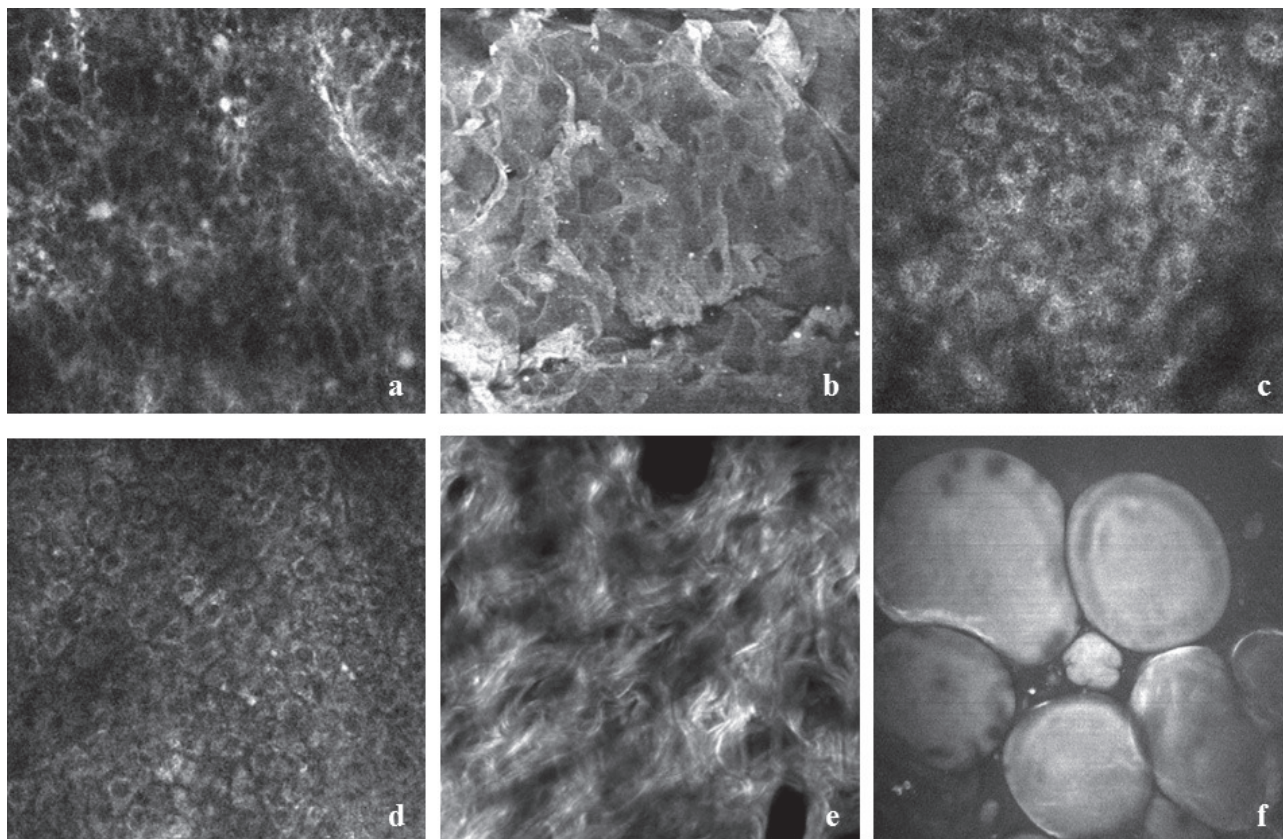
Összességében tehát a nemlineáris mikroszkopiai módszerek alkalmasak *in vivo* vizsgálatokra nagy térbeli és időbeli felbontás mellett. A bőrben található természetes kromofórok jelölés nélkül láthatóvá tehetők ezzel a technikával, elhanyagolható fototoxicitás mellett.

A bőr endogén kromofórajainak detektálása speciális optikai problémákat vet fel. A képkalkotás során figyelembe kell vennünk a vizsgálni kívánt alkotóelem gerjesztési és emissziós optimumát (14), valamint az is meghatározó, hogy az azonosítandó kromofórok milyen mélységben helyezkednek el. A kétfoton gerjesztés során a gerjesztett molekulában egyszerre két foton abszorbeálódik, így energiájuk összeadódik (1. ábra – TPEF). Ezzel a módszerrel a keratin, melanin, NADH és az elasztin (2a. ábra) detektálható. A bőr legkülső rétegét alkotó stratum corneum fő kromofóra a keratin, mely jellemzően a nagy méretű, lapos, hatszög alakú szarusejtekben található, és gerjesztési optimuma az alacsonyabb 720-740 nm-es hullámhosszak mentén helyezkedik el (2b. ábra) (14). Az epidermisz sejtjei hasonló gerjesztési hullámhosszak mellett detektálhatók, itt azonban a mitokondriumban található NADH és NAD(P)H a fő kromofór, így a citoplazma fluoreszkál míg a sejtmagok sötét pontként jelennek meg. Körülbelül 20 μm mélységben detektálhatók a stratum granulosum ovális sejtjei, nagy sejt közötti térrel (2c. ábra). A stratum spinosum és stratum basale sejtjei már kisebbek, szögletes alakúak, sűrűbben helyezkednek el és szorosan illeszkednek (2d. ábra) (14). Az epidermisz sejtjeinek kétfoton karakterisztikája, mint például a nagyság és az alak, fontos információként szolgálhatnak különböző tumorok, gyulladásos betegségek diagnosztikájában, valamint *in vivo* farmakológiai vizsgálatokban (15, 16). Az utóbbi években számos publikáció jelent meg a melanóma és a nem pigmentált malignus bőrtumorok kétfoton mikroszkopias vizsgálatáról (17-19). A basalioma kétfoton karakterisztikájára jellemző, hogy a tumorsejtek nagy sejtmaggal és kevés citoplazmával rendelkeznek, kerítéslécszerű ún. paliszád elrendeződésűek. A tumorban a hámsejtek szabálytalan alakúakká válnak és random módon rendeződnek el, a dermiszben pedig erős autofluoreszcenciát mutató daganatos sejtfészkek láthatók, továbbá a kollagén szerkezet károsodott a tumor területén (20). Melanómák klinikai vizsgálata során *Dimitrow és munkatársai* a következő hat morfológiai kritériumot határozták meg: 1; melanocita infiltráció figyelhető meg a felső epidermális rétegekben 2; jelentős a sejtek közötti távolság 3; a sejtek pleomorf, szabálytalan alakúak 4; sejtfragmentek jelennek meg a stratum spinosumban 5; a keratinocita sejthatárok rosszul definiáltak 6; dentritikus sejtek azonosíthatók (21). A bőrtumorok nem invazív vizsgálata műté-

tek tervezésénél is segíthet a pontos tumorhatárok feltérképezésében, valamint a gyógyulási folyamatok és az esetleges recidíva képződés követésében.

A következő nemlineáris képalkotó módszer a másodharmonikus keltés, mely bizonyos, nem szimmetrikus szerkezetű molekulák polarizációja során jön létre, ami a gerjesztő lézertény egy részének frekvenciakétszerezését eredményezi (1. ábra – SHG). A másodharmonikus keltés (SHG) módszere a hosszú élettartalmú proteinek, mint például a kollagén (2e. ábra), mikrotubulusok vagy az izom miozin fehérjéinek képalkotására alkalmas. Az első biológiai mintán történő kísérleteket Freund hajtotta végre 1986-ban, amikor a patkányfarokban található kollagén rostok szerkezetét és orientációját vizsgálta (22). A dermiszben található kollagén bőrünk rugalmasságáért felelős struktúrprotein, melynek mennyisége az idő előrehaladtával csökken, így nem csoda, hogy számos publikáció foglalkozik a bőr öregedésének *in vivo* vizsgálatával (23, 24), illetve potenciális bőrfiatalító hatóanyagok tesztelésével (25). Azonban ne felejtjük el, hogy a dermális kollagén szerkezet a bőrtumorok vizsgálatánál is fontos paraméter lehet, hiszen a bőr daganatának közös jellemzője és a tumor invázió kulcsfontosságú mozzanata az extracelluláris mátrix fehérjék, például az I. típusú kollagén degradációja, a mátrix metalloproteáz (MMP) enzim család aktiválásán keresztül (26, 27). Megfelelő hullámhossz és szűrők kiválasztásával az epidermisz sejtei és a dermisz kollagén szerkezete egyszerre láthatóvá tehető, így a tumorok nagy pontossággal azonosíthatók (20).

A következő bemutatandó nemlineáris optikai módszer a koherens anti-Stokes Raman szórás vagy rövidebb nevén CARS. Az angolul „autók – CARS” betűszónak látszólag semmi köze a gépkocsikhoz, pedig a technika története a Ford Motor gyár kutatólaboratóriumából indult az 1960-as években, amikor P. D. Maker és R. W. Terhune rubin lézertel végeztek anyagvizsgálatokat, de ekkor még csak „three-wave mixing”-nek nevezték a módszert (28). Tíz évvel később 1974-ben Begley és munkatársai véglegesítették a technika pontos nevét (29). A módszer két, különböző hullámhosszú lézernyaláb egy pontba fókuszálásával állít elő az adott molekulára, szövetre jellemző optikai jelet (1. ábra – CARS). A CARS mikroszkópiával a molekulák tulajdonképpen, saját rezgési spektrumuk alapján azonosíthatók. Ez a képalkotási eljárás azért érdekes, mert úgy lehet háromdimenziós képet alkotni – hasonlóan az eddig ismertett módszerekhez –, hogy a vizsgálandó minta egyes összetevőit nem kell festékkjelöléssel ellátni. Ráadásul ennél a módszernél arra sincs szükség, hogy azok természetes fluoreszcenciával rendelkezzenek (30). A módszer segítségével számos biológiai mintázat azonosítható, mint például a lipid kettős rétegek (31), zsírsejtek (32), víz (33), DNS (34) vagy az idegsejteket burkoló myelinhüvely (35). A bőr vizsgálata során a CARS mikroszkópia alkalmas lehet az intracelluláris lipidek, vagy a szubkutisban található zsírsejtek (2f. ábra) azonosítására, melyek fontos információként szolgálhatnak a bőr barrier funkciójáról, vagy metabolikus állapotáról (36, 37). Az első *in vivo* CARS vizsgálatokat König és munkatársai hajtották végre egészséges önkente-



2. ábra

Ex vivo humán bőr keresztmetszete a különböző nemlineáris optikai módszerek alkalmazásával



3. ábra

„FiberScope”, a kézben tartott nemlineáris mikroszkópok, valamint pikkelysömörrel érintett betegeken (38). Az idegsejteket burkoló myelinhévely vizsgálata a ma még gyógyíthatatlan sclerosis multiplex kutatásában jelentős szerepet játszik. CARS módszerrel a lipidekben gazdag myelin *in vivo* detektálható, így megtudhatjuk, hogy milyen folyamatok vezethetnek az idegsejteket támogató neuroglia sejtek pusztulásához és a myelinburok sérüléséhez (39).

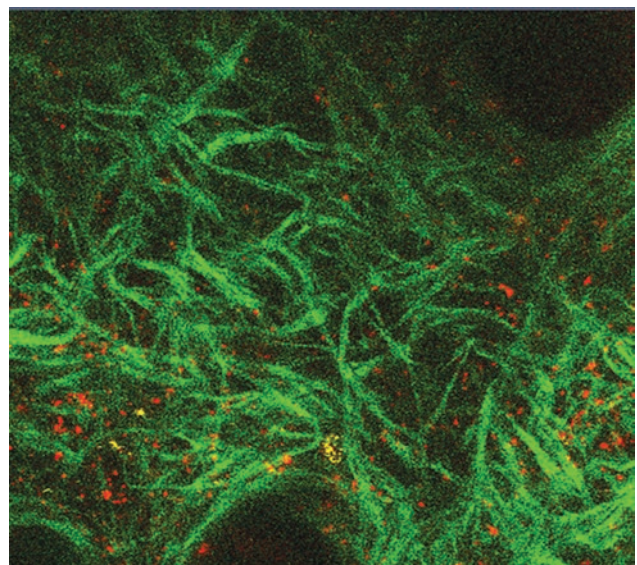
Klinikánk 2009 óta vizsgálja a nemlineáris mikroszkópiai módszerek alkalmazási lehetőségét a dermatológiában. Emellett több hazai kutatócsoporttal együttműködve végzünk fejlesztéseket, melynek célja egy kisméretű, kevésbé költséges, de teljes értékű lézerpasztázó mikroszkóp megtervezése, melyben fényforrásként egy Yb-szállézert használunk (3. ábra). A jelenleg piacon lévő, a bőr *in vivo* multifoton mikroszkópiás vizsgálatát lehetővé tevő egyetlen klinikai készülék, a DermaInspect berendezés (Jenlab GmbH, Jena, Germany), hagyományos, szilárdtest lézeres technológián alapul (40). Ennek következtében a készülék rendkívül költséges, nagy helyigényű, és a gerjesztő lézernyaláb bőrmintára juttatása, illetve a keltett optika jel detektálása is rendkívül nehézkes, mivel a fény egy bonyolult optikai tükrörendszeren keresztül jut el a mintáig. A munkacsoport által fejlesztett „FiberScope” fényforrása egy impulzusüzemű, femtoszekundumos Yb-szállézer (41), melynek költségei lényegesen alacsonyabbak a szilárdtest lézerekéhez képest, kis helyigényű, de ugyanakkor stabil működésű, így a mindennapi diagnosztikában egyszerűen használható.

Az új készülék fejlesztésének első eleme a szálintegrált rendszer biztonságtechnikai problémáinak megoldása, illetve diabéteszes állatmodellek, valamint UV-indukálta dagados elváltozások preklinikai vizsgálata. A fejlesztés legidőigényesebb része a biztonságtechnika, hiszen alapvető követelmény, hogy a lézerrésszel történő vizsgálat ne okozzon maradandó károsodást a bőrben. Elsőként tehát a különböző károsító tényezők detektálására fókuszáltunk. Lézerrel történő munka során a DNS három fotonos abszorpciója következtében, az UVB sugárzás által okozott károsodásokhoz hasonlóan, ciklobután pirimidin dimerek képződhetnek, melyek elégtelen reparáció esetén kiinduló elemei lehetnek egy esetleges mutációnak a hámsejtekben (42). A ciklobután pirimidin dimereket immunfluoreszcens jelölési technikával azonosítottuk, így meg tudtuk állapítani, hogy melyek azok

a lézer paraméterek, melyekkel jó minőségű felvételeket lehet készíteni, de nem okozunk károsodást a sejtekben (43). A fototoxikus folyamatok mellett, a termikus károsodás lehetőségét is szem előtt kell tartani, hiszen az alkalmazott, hosszabb hullámhosszú infravörös fény egy-fotonos abszorpciója jelentős hőmérséklet emelkedést okozhat a mintában, és károsíthatja a fehérjéket, illetve a DNS-t (44). Az előző vizsgálathoz hasonlóan szintén az optimális lézer paraméterek meghatározása volt a cél.

A biztonságtechnikai mérések elvégzése után már állatmodelleken végeztük vizsgálatainkat *in vivo*. A leptin deficiens diabéteszes egér modellek segítségével a dermális kollagén illetve a szubkután adipocyták morfológiai változásait tudtuk nyomon követni *in vivo* SHG és *ex vivo* CARS módszerrel. Munkánk során sikerült igazolnunk, hogy a nemlineáris képalkotó módszerek alkalmasak lehetnek a diabéteszhez társuló dermatológiai kórképek korai felismerésében (37). Az UV-indukált karcinómák vizsgálatát *ex vivo* basalioma mintákon végeztük, és az irodalomban már definiált morfológiai kritériumok azonosítására koncentráltunk (20). Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a kétfoton abszorpció (TPEF) és a másodharmónikus keltés (SHG) megfelelő módszer lehet a basaliomák diagnosztikájában, hiszen egy időben lehetséges a tumorsejtek és a tumor területén degradálódott kollagén leképezése. A bazálsejtes karcinóma kétfoton karakterisztikájára jellemző elváltozásokat az esetek többségében sikeresen azonosítottuk.

A fejlesztések során utolsóként a szállézerrel működő „FiberScope” tesztméréseit végezzük. Az 1030 nm hullámhosszú fény a bőr mélyebb rétegeibe is képes penetrálni, illetve biztonságtechnikai szempontból is kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezik. Első eredményeink azt mutatták, hogy szállézerrel biztonságos lézerteljesítmények használata mellett is megfelelő minőségű felvételeket készíthetők *in vivo* egér modellen (4. ábra).



4. ábra

In vivo egérfül kollagén szerkezete (zöld) és Alexa 546 festékkel jelölt nanorészecskék (piros) penetrációja, „FiberScope”-pal mérve

Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben a különböző optikai képalkotó módszerek gyors fejlődésének lehetővé tettük szemtanúi. Számos módszer került kidolgozásra, mely lehetővé teszi a bőr *in vivo* vizsgálatát. A nemlineáris optikai módszerek alapvetően új metodikai lehetőségeket, ezáltal új eredményeket hoztak a dermatológia területén. Használatukkal gyakorlatilag a bőr teljes keresztmetszete láthatóvá tehető, ezzel számos komponens detektálható, amik segíthetnek a különböző daganatok, gyulladáshoz vezető megbetegedések diagnosztizálásában, illetve információként szolgálhatnak a bőr metabolikus állapotáról, vagy barrier funkciójáról. Munkánk eredménye olyan kisméretű, hordozható képalakító eszköz, mely a bőrgyógyászok mindennapi munkáját segítheti a gyorsabb és pontosabb diagnózis felállításában. Reményeink szerint fejlesztéseink hamarosan eljutnak abba a szakaszba, hogy az eszköz *in vivo* humán mérésekre alkalmas legyen.

Köszönetnyilvánítás

A cikkben bemutatott eredményeket a Miniszterelnökséggel megkötött TECH-09-A2-2009-0134 számú szerződés támogatásával értük el.

IRODALOM

1. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Radiation Emissions from Computed Tomography: A Review of the Risk of Cancer and Guidelines. in CADTH Rapid Response Reports. (2014).*
2. *Rohrbach D. J., Muffoletto D., Huihui J. és mtsai.: Preoperative mapping of nonmelanoma skin cancer using spatial frequency domain and ultrasound imaging. Acad Radiol. (2014) 21, 263-70.*
3. *Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S.: In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. J Biomed Opt. (2013) 18, 061212.*
4. *Masters B. R., So P. T.: Multi-photon Excitation Microscopy and Confocal Microscopy Imaging of In Vivo Human Skin: A Comparison. Microsc Microanal. (1999) 5, 282-289.*
5. *Diels J. C., Wolfgang R.: Ultrashort Laser Pulse Phenomena, Burlington: Academic Press; (2006) 123-125*
6. *Göppert-Mayer M.: Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen. Annals of Physics, (1931) 9, 273-95.*
7. *Kaiser W., Garrett C. G.: Two-Photon Excitation in CaF₂:Eu²⁺. Physical Review Letters, (1961) 7, 229-231.*
8. *Denk W., Strickler J. H., Webb W. W.: Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. Science, (1990) 248, 73-6.*
9. *Hanson K. M., Bardeen C. J.: Application of nonlinear optical microscopy for imaging skin. Photochem Photobiol. (2009) 85, 33-44.*
10. *Zink D., Sadoni N., Stelzer E.: Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. Methods, (2003) 29, 42-50.*
11. *Iwane A. H., Funatsu T., Harada Y. és mtsai.: Single molecular assay of individual ATP turnover by a myosin-GFP fusion protein expressed in vitro. FEBS Lett. (1997) 407, 235-8.*
12. *Kouros-Mehr H., Bechis S. K., Slorach E. M. és mtsai.: GATA-3 links tumor differentiation and dissemination in a luminal breast cancer model. Cancer Cell. (2008) 13, 141-52.*
13. *Götz J., Schonrock N., Vissel B. és mtsai.: Alzheimer's disease selective vulnerability and modeling in transgenic mice. J Alzheimers Dis. (2009) 18, 243-51.*
14. *Breunig H. G., Studier H., König K.: Multiphoton excitation characteristics of cellular fluorophores of human skin in vivo. Opt Express. (2010) 18, 7857-71.*
15. *Masters B. R., So P. T., Gratton E.: Multiphoton excitation fluorescence microscopy and spectroscopy of in vivo human skin. Biophys J. (1997) 72, 2405-12.*
16. *Kolonics A., Csiszovszki Z., Tőke E. R. és mtsai.: In vivo study of targeted nanomedicine delivery into Langerhans cells by multiphoton laser scanning microscopy. Exp Dermatol. (2014) 23, 596-605.*
17. *De Giorgi V., Massi D., Sestini S.: Combined non-linear laser imaging (two-photon excitation fluorescence microscopy, fluorescence lifetime imaging microscopy, multispectral multiphoton microscopy) in cutaneous tumours: first experiences. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2009) 23, 314-6.*
18. *Balu M., Kelly K. M., Zachary C. B.: Distinguishing between benign and malignant melanocytic nevi by in vivo multiphoton microscopy. Cancer Res. (2014) 74, 2688-97.*
19. *Paoli J., Smedh M., Wennberg A. M. és mtsai.: Multiphoton laser scanning microscopy on non-melanoma skin cancer: morphologic features for future non-invasive diagnostics. J Invest Dermatol. (2008) 128, 1248-55.*
20. *Seidenari S., Arginelli F., Bassoli S. és mtsai.: Diagnosis of BCC by multiphoton laser tomography. Skin Res Technol. (2013) 19, 297-304.*
21. *Dimitrow E., Ziemer M., Koehler M. J. és mtsai.: Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. J Invest Dermatol. (2009) 129, 1752-8.*
22. *Freund I., Deutsch M., Sprecher A.: Connective tissue polarity. Optical second-harmonic microscopy, crossed-beam summation, and small-angle scattering in rat-tail tendon. Biophys J. (1986) 50, 693-712.*
23. *Koehler M. J., Hahn S., Preller A. és mtsai.: Morphological skin ageing criteria by multiphoton laser scanning tomography: non-invasive in vivo scoring of the dermal fibre network. Exp Dermatol. (2008) 17, 519-23.*
24. *Sugata K., Osanai O., Sano T. és mtsai.: Evaluation of photoaging in facial skin by multiphoton laser scanning microscopy. Skin Res Technol. (2011) 17, 1-3.*
25. *El Madani H. A., Tancrede-Bohin E., Bensussan A. és mtsai.: In vivo multiphoton imaging of human skin: assessment of topical corticosteroid-induced epidermis atrophy and depigmentation. J Biomed Opt. (2012) 17, 026009.*
26. *Hompland T., Erikson A., Lindgren M. és mtsai.: Second-harmonic generation in collagen as a potential cancer diagnostic parameter. J Biomed Opt. (2008) 13, 054050.*
27. *Thrasivoulou C., Virich G., Krenács T. és mtsai.: Optical delineation of human malignant melanoma using second harmonic imaging of collagen. Biomed Opt Express. (2011) 2, 1282-95.*
28. *Maker P. D., Terhune R. W.: Study of Optical Effects Due to an Induced Polarization Third Order in the Electric Field Strength. Physical Review Letters. (1965) 137, 801-818.*
29. *Begley R. F., Byer R. L.: Coherent anti-Stokes Raman spectroscopy. Appl. Phys. Lett. (1974) 25, 387-390.*
30. *Cheng J.X.: Coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. Appl Spectrosc. (2007) 61, 197-208.*
31. *Potma E. O., Xie X. S.: Direct visualization of lipid phase segregation in single lipid bilayers with coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. Chemphyschem. (2005) 6, 77-9.*
32. *Nan X., Cheng J. X., Xie X. S.: Vibrational imaging of lipid droplets in live fibroblast cells with coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. J Lipid Res. (2003) 44, 2202-8.*
33. *Zimmerley M., Lin C. Y., Oertel D. C.: Quantitative detection of chemical compounds in human hair with coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. J Biomed Opt. (2009) 14, 044019.*
34. *Zhang X., Roeffaers M. B., Basu S. és mtsai.: Label-free live-cell imaging of nucleic acids using stimulated Raman scattering microscopy. Chemphyschem. (2012) 13, 1054-9.*
35. *Kennedy A. P., Sutcliffe J., Cheng J. X.: Molecular composition and orientation in myelin figures characterized by coherent anti-stokes Raman scattering microscopy. Langmuir. (2005) 21, 6478-86.*
36. *Bognar P., Németh A., Mayer B. és mtsai.: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3 knockout mice. J Invest Dermatol. (2014) 134, 105-11.*

37. *Haluszka D., Szipocs R., Wikonkal N. M., Kolonics A.*: Characterization of obesity in murine skin in vivo by CARS and SHG microscopy using a cost efficient, fiber laser based wavelength extension unit, in 6th EPS-QEOD Europhoton Conference. Neuchatel, Switzerland (2014).
38. *König K., Breunig H. G., Bückle R. és mtsai.*: Optical skin biopsies by clinical CARS and multiphoton fluorescence/SHG tomography. *Laser Physics Letters*. (2011) *8*, 465-468.
39. *Shi Y., Zhang D., Huff T. B. és mtsai.*: Longitudinal in vivo coherent anti-Stokes Raman scattering imaging of demyelination and remyelination in injured spinal cord. *J Biomed Opt.* (2011) *16*, 106012.
40. *König K., Riemann I.*: High-resolution multiphoton tomography of human skin with subcellular spatial resolution and picosecond time resolution. *J Biomed Opt.* (2003) *8*, 432-9.
41. *Fekete J., Cserteg A., Szipocs R.*: All-fiber, all-normal dispersion ytterbium ring oscillator. *Laser Physics Letters*. (2009) *6*, 49-53.
42. *König K., Becker T. W., Fischer P. és mtsai.*: Pulse-length dependence of cellular response to intense near-infrared laser pulses in multiphoton microscopes. *Opt Lett.* (1999) *24*, 113-5.
43. *Haluszka D., Lőrincz K., Bánvölgyi A., Gyöngyösi N., Szipocs R., Kárpáti S., Wikonkal N. M.*: In vivo assessment of potential carcinogenicity of multi-photon microscopy as the function of wavelength in the near-infrared range, in 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. Copenhagen, Denmark *J Invest Dermatol.* (2014) *134*, S86
44. *Fu Y., Wang H., Shi R. és mtsai.*: Characterization of photo-damage in coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy. *Opt Express*. (2006) *14*, 3942-51.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Toxikus epidermalis necrolysis-szerű lupus erythematosus. Differenciáldiagnosztikai problémák. Két esetünk elemzése

Toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus. Differential diagnostic problems. Report of two cases

HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹, KISS DOROTTYA DR.¹, HORVÁTHY-KOVÁCS ANIKÓ DR.¹, KÁDÁR JÁNOS DR.², HÁRSING JUDIT DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Általános Orvostudományi Kar¹, Budapest, Magyarország, Egyesített Szent István és Szent László Kórház², Budapest, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők toxikus epidermalis necrolysis-szerű lupus erythematosusban szenvedő betegek kórtörténetét ismertetik és összefoglalják az irodalmi adatokat. A toxikus epidermalis necrolysis-szerű lupus, az acut cutan lupus erythematosus hyperacut formája, melyet az interface dermatitis súlyossága okoz. Klinikailag és szövettanilag nehezen elkülöníthető a toxikus epidermalis necrolysis-től. A betegek anamnesisében bőrtünetekkel járó SLE-s aktiváció szerepel, egyértelmű gyógyszerprovokáció nélkül. A bőrtünetek döntően anularisak, fénylokalizációban, fényexpozíciót követően jelentkeznek, hetek alatt progrediálnak, ritka a tünetek tenyéri-talpi lokalizációja, a nyálkahártya érintettség hiányzik vagy limitált, a prognózis kedvezőbb. Lupusos betegek hólyagos hámleválással járó tünetei tévesen toxikus epidermalis necrolysis-ként diagnosztizálhatók, ezért differenciáldiagnosztikai szempontból a kórforma figyelmet érdemel.

Kulcsszavak:

toxikus epidermalis necrolysis-szerű lupus erythematosus - klinikai tünetek - differenciáldiagnózis - apoptosis

SUMMARY

Two patients were presented with toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus and the latest data of the literature were summarized. Toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus considered a hyperacute variant of acute cutaneous lupus erythematosus, caused by severe interface dermatitis. Differentiating toxic epidermal necrolysis-like lesions from drug induced toxic epidermal necrolysis can be a challenge. Clinical symptoms characterized by recent exacerbation of systemic lupus erythematosus with annular lesions in photodistribution, slowly progressive, massive epidermal shedding, minimal mucosal involvement. Lack of a precipitating drug, prolonged course favour the diagnosis of toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus.

Key words:

toxic epidermal necrolysis-like lupus erythematosus - clinical parameters - differential diagnosis - apoptosis

A lupus erythematosus (LE) krónikus, shubokban zajló autoimmun betegség rendkívül színes tünetekkel. Spektruma a bőrt érintő formáktól a több szervrendszert károsító szisztémás lupus erythematosusig (SLE) terjed. A szisztémás tünetek jelenléte, vagy hiánya alapján osztályozva cutan LE-ről, intermedier és szisztémás LE-ről beszélünk. SLE-s betegek kb. 80%-ában vannak bőrtünetek, és kb. 20%-ban bőrtünettel kezdődik a betegség. A cutan LE jelen klasszifikációja szerint acut cutan LE (ACLE), subacut cutan LE (SCLE) és chronikus cutan LE (CCLE)

csoportokra bontható, a CCLE leggyakoribb formája és a leggyakoribb lupus forma a discoid lupus erythematosus. A CCLE csoportba tartozó ritkább formák a lupus profundus, lupus tumidus és a chilblain lupus (1). LE-ben kevesebb, mint 5%-ban fordulnak elő vesiculobullosus formák, melyeket *Sontheimer* osztályozott (2). A bullosus LE-t, fénylokalizációban csoportosan elhelyezkedő feszes falú bullák jellemzik, melyek klinikailag bullosus pemphigoid, dermatitis herpetiformis, vagy epidemolysis bullosa acquisita tüneteivel hasonlítanak. Hisztológiailag sub-

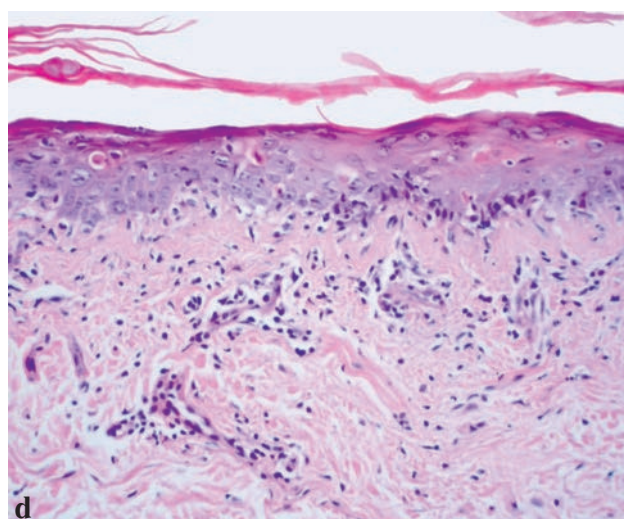
Levelező szerző: Dr. Hidvégi Bernadett
e-mail: hidvegi.bernadett@gmail.com

epidermalis bullák, a dermalis papillák neutrophil infiltrációja jellegzetes. Az immunfluorescens vizsgálatban granuláris, vagy lineáris IgG, IgA, IgM fluoreszcencia és VII-es kollagén elleni antitestek mutathatók ki. A diagnózis felállítását segíti egyéb lupusra jellemző tünetek, immunszerezológia eltérések célzott vizsgálata (3). A vesiculobullosus SCLÉ anularis plakkjainak jellegzetessége a plakkok széli részén lévő hólyagképződés, egyéb jellegzetességei megegyeznek a hólyagot nem mutató SCLÉ-vel. Acut cutan LE ritka hyperacut vesiculobullosus formája a toxikus epidermalis necrolysis (TEN)-szerű LE, melyet mind klinikailag mind hisztológiailag nehéz differenciálni a klasszikus TEN-től. A TEN az immunológiai adverz gyógyszerreakciók legsúlyosabb formája, mortalitása 30%-os. Klinikailag target léziók, erythemás maculák, papulák jellemzik és a testfelület nagyobb, mint 30%-án hámleválás jelentkezik, a Nikolszkij tünet pozitív, nyálkahártyák is involváltak. A folyamatot kiváltó ún. „high risk” gyógyszerek ismertek. TEN-szerű LE-ban a kiterjedt hámleválást nem gyógyszerprovokáció okozza, hanem a lupusban jellegzetes interface dermatitis szokásosnál súlyosabb megjelenése. Lefolyása TEN-nél kedvezőbb (4). A következőben két TEN-szerű LE-ban szenvedő betegünk kórtörténete kerül ismertetésre.

Esetbemutató

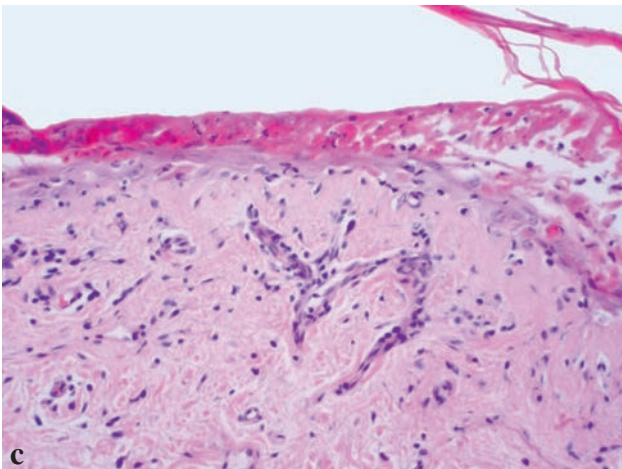
1. beteg. 55 éves nőbeteg anamnesisében 1970-ben colitis, 1979-ben appendectomia, 2006-ban nodus haemorrhoidalis miatti opus, 2007-ben supraventricularis tachycardia, illetve recidiváló uroinfekciók szerepelnek. 2007 óta ismertek ízületi panaszok (kéz kisízületek, derék, térd) és RF pozitívítás, rheumatoid arthritis diagnózissal methylprednisolon (8 mg/nap) kezelésben részesült. 2007-2010-ig 20 kg-ot fogyott, részletes tumorkeresés negatív eredménnyel zárult. Klinikánkra való felvétele előtt két héttel, fényexpozíciót követően alkaron, mellkason, hason, lábszáron anularis plakkok alakultak ki, területi bőrgyógyászaton lokális kezelést kapott. Felvételére kiterjedt bőrtünetekkel lázas, septikus állapotban került sor. A testszerte jelentkező anularis plakkok középső részén hólyagok alakultak ki, majd ezek összeolvadva nagyobb hámleválást eredményeztek (*1a., b., c. ábra*). A bőr szövettani vizsgálata atrophias hámval fedett parakeratikus bőrrészletet mutatott, sejtzegény dermissel, bullaképződésnek nem volt jele, de a hám alatt néhány neutrophil granulocytát megjelent, basalis hámrétegben egysejtes degeneráció volt, a basalmembrán kiszélesedett (*1d. ábra*). A direkt immunfluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén vaskos granuláris C3, IgM, IgG és IgA pozitív fluoreszcenciát mutatott. Laboratóriumi leleteiből kiemelendő az agranulocytosis, emelkedett CRP, gyorsult sülyedés, részletesen: fehérvérsejt: 0,4 G/l, neutrophil granulocytá: 0,26 G/l, Hgb: 122 g/l, HCT: 0,36 L/L, thrombocytá: 124 G/l, LDH:761 U/l, GGT:58 U/l, CRP:29 mg/l. Immunológiai vizsgálatokból RF IgM: 70 U/ml, CCP: norm. ANA: erősen pozitív, anti-DNS: 220 IU/ml felett, nukleosoma 220 IU/ml felett, kromatin elleni AT: pozitív, cardiolipin AT: negatív, β 2-GPI AT: negatív, C3: 0,75 g/L (csökkent), C4: 0,10 g/L (alsó határérték) direkt Coombs: pozitív, anti-TPO, és anti-TG: negatív. Kivizsgálása során mellkas rgt, szívultrahang: negatív volt, proteinuria nem igazolódott. A hemoculturából és a bőr-ről *Staphylococcus aureus*, torokból *Candida albicans* tenyésztett. A megkezdett szisztémás nagy dózisos kortikoszteroid terápia mellett a folyamat regrediált. A terápia részletei az alábbiakban láthatók: Methylprednisolon 125-48 mg/die, Sandimmun Neoral 2x50 mg, Furon, Lansoprasol, Kaldium, Ciprofloxacin, Neupogen, Fluconazol, Ciprofloxacin, Sumetrolim, Betaloc Zok.

2. beteg. A 72 éves nőbeteg anamnesisében 2001-től depresszió, 2003-ban reflux oesophagitis, erosiv gastritis, immun thrombocytopeniás purpura szerepel. 2006-ban gravis thrombocytopenia, gastro-



1. ábra

a., b., c. betegben fénylokalizációban jelentkező anularis plakkok, hámleválás
d. basalis hámrétegben egysejtes degeneráció, a basalmembrán kiszélesedett



2. ábra

a., b. beteg bőrén kiterjedten anularis, multiformeszerű tünetek, melyek a tenyéren talpon is megjelentek, háton nagy felületen a hám levált,

a nyíl a lysist mutatja

c. Lupus erythematosusra jellemző látóterek, de a bőrrészlet felében a hám teljesen nekrotikus leválni készül, a dermalis beszűrődés minimális perivascularisan van csak néhány lymphocyta

intestinalis vérzés miatt splenectomia vált szükségessé. 2007-től fokozódó ízületi panaszok, pleuritis, pericarditis, 2008 óta aorta és mitralis billentyű regurgitatio, pneumonia jelentkezett. 2010 szeptembertől járásképtelenségig fokozódó kis- és nagyízületi panaszok miatt kivizsgálás történt a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinikán, akkori immunszerezési vizsgálatai és a klinikai kép alapján SLE diagnózist felállították. Fenntartó szteroidot kapott. 4 héttel Bőrklinikai felvétele előtt ACLE-nek megfelelő bőrtünetek je-

lentkeztek, kezdetben a mellkason fénylokalizációban, majd test-szerte progrediáltak, tenyereken, talpakon is megjelentek, helyenként multiformera emlékeztetőek voltak, majd lízis jelentkezett, hámleválással, nagy denudált területek alakultak ki (2a., b. ábra). Conjunctiva, szájnnyálkahártya nem volt érintett. A betegnél szepszis alakult ki. Gyógyszerei felvételekor: Medrol 16 mg, Coverex, Concor, Noacid, Suprastin, Loratadin, Calcium. Felvételekor a beteg elmondta, hogy néhány héttel ezelőtt rövid ideig Verospiront is szedett. A folyamat közepes, majd nagy dózisu kortikoszteroid mellett progrediált. A bőr első alkalommal végzett szövettani vizsgálata atrophias hámot, egyenetlen basalmembrán megvastagodást, egyesjtes necrosist, LE-re utaló szöveti képet mutatott. A direkt immunfluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén IgM pozitív szemcsés festődést, a dermis felső részében IgM pozitív érfestődést mutatott. Az ismételt szövettani vizsgálatban LE-re jellemző látóterek voltak, de a bőrrészlet középső felében a hám teljesen nekrotikus volt, leválása elindult, a dermalis beszűrődés minimális volt, perivascularisan volt csak néhány lymphocyta (2c. ábra). Rutin laboratóriumi vizsgálataiban lényeges eltérés nem volt, vizeletben baktérium, fehérvérsejt, vér ++, 24 órás gyűjtött vizeletben 950 mg protein volt. Immunszerezési vizsgálatokban ANA pozitív, anti-DNS: 110 IU/ml, nucleosoma AT 220 U/ml felett, IIF: Crithidia pozitív, direkt Coombs: pozitív, C3: 0,56 g/l (csökkent) C4: 0,08 g/l (csökkent). További vizsgálatokban, mellkas röntgenen emphysema, szívultrahangon az ismert vitiumok kerültek leírásra, vegetatio nem volt. Hemokulturából Streptococcus viridans, bőrről MRSA tenyésztett. Diuretikus terápiát, gyomorvédőt, vérnyomáscsökkentő gyógyszereket módosítottuk, egyéb gyógyszereit elhagytuk. Szisztémás kortikoszteroid mellett progrediáló bőrtünetek, bullák, hámleválás, Nikolszkij pozitivitás miatt nagy dózisu intravénás immunglobulin (IVIG) kezelést kezdtünk. Gyógyszerelés részleteiben: methylprednisolon 32-80-125-250-500-125-32 mg, IVIG: 1 g/tskg 3 napig, célzott antibiotikum. Az alkalmazott kezelés mellett bőrtünetei és immunbetegsége remisszióba került.

Megbeszélés

Az első TEN-szerű lupusos eseteket Mandelcorn és mtsai. közölték (4). Betegeik TEN-nek megfelelő tünetekkel és szövettani képpel voltak jellemezhetőek, de szokatlan volt a betegség lassabb progressziója. Betegeik nem szedtek TEN szempontjából „high risk” gyógyszereket, és lupusra jellemző tüneteik, laboratóriumi eltéréseik voltak, ezért vetették fel a szerzők, hogy valójában a LE egy új klinikai formájáról van szó. Ezt követően több eset került közlésre, a szerzők egyetértenek abban, hogy a diagnózis felállítása rendkívül nehéz, gyakran lehetetlen elkülöníteni, hogy TEN-szerű lupusról vagy klasszikus TEN-ről van szó egy LE-ban szenvedő betegben (5). Saját betegeink klinikai tünete, fénylokalizációban induló anularis tünetek, multiformeszerű papulák, a nyálkahártyatünetek hiánya, a hámleválás korábbi anularis plakkok helyén való megjelenése, aktív SLE fennállta, az irodalmi esetekkel megegyező volt. Első betegünknel a fényérzékenység, bőrtünetek, arthritis, leukopenia, immunszerezési eltérések alapján SLE diagnózisa felállítható volt. A kezdetben anularis bőrtünetek vesiculobullosus SCLE lehetőségét is felvetették, de a plakkok szélén lévő hólyagképződés hiánya ez ellen szólt. A bőrtünetek progressziója, konfluáló bullák, hámleválás megjelenése alapján TEN-szerű LE-t véleményeztünk, aktív SLE részjelenségeként. Nyálkahártyatünetet nem észleltünk. Gyógyszerprovokáció nem merült fel. Második betegünk esetében ACLE-nek megfelelő új bőrtünetek, immunszerezési eltérések, proteinuria SLE aktivációra utaltak az ismert lupusos betegnél. A fénylokalizációban induló, majd testszerte szóródó anula-

Epidermalis eltérések	LE: TEN:	otho-hyperkeratosis, intrafollikularis hyperkeratosis, atrophias epidermis, soliter nekrotikus keratinocyták, az epidermis alsó részében multiplex nekrotikus keratinocyták a teljes epidermisben
Dermoepidermalis junctio eltérései	LE: TEN:	vakuolás degeneráció, megvastagodott bazálmembrán nekrotikus keratinocyták, vakuolás degeneráció hiányzik, vagy elszórtan jelentkezik
Dermalis eltérések, gyulladáshoz infiltrátum jellemzői	LE: TEN:	közepes vagy tömött superficiális és mély lymphocytás infiltrátum, melanophagok, plasmasejtek, mucin jelenléte elszórt szuperficialis lymphocytás infiltrátum
Járulékos képletek (hajfollikulusok és verejtékmirigyek)	LE: TEN:	képletek körüli lymphocytás infiltrátum, bazálisan vakuolás degeneráció az infundibulumnál, szoliter nekrotikus keratinocyták szoliter vagy multiplex nekrotikus keratinocyták, területét érintő eltérések

Ziemer M és mtsai: Br J Dermatol (2012)166, 575-600

1. táblázat

Jellegzetes hisztopatológiai eltérések lupus erythematosusban és toxikus epidermalis necrolysisben

ris tünetek mellett a tenyer és a talp is érintett volt multiformera emlékeztető tünetekkel, de a nyálkahártyák nem voltak involváltak. Gyógyszeres provokáló faktorként Verospiron, Noacid, Furosemid, húgyúti infekció miatt beállított Ciprobay és pszichiáter javaslatára kezdett Citalopram szerepe merült fel, TEN szempontjából „high risk” gyógyszert nem szedett. Megfigyelték, hogy SLE-ben gyakoribb a TEN előfordulása, mint a normál populációban (6). Ugyanakkor TEN-t és LE-t provokáló gyógyszerek különbözőek. SLE-t hidralazin, procainamid, izoniazid, minocyclin, SCLE-t calcium csatorna blokkoló, ACE-gátló, thiazid diuretikum, terbinafin, protonpumpa gátló, TNF- α gátló kemotherapeutikumok provokálnak (7). TEN leggyakoribb oka aromás antikonvulzív szerek, szulfonamid antibiotikumok, allopurinol, oxiam típusú NSAID-ok és nevirapin szedése, de pl. ciprofloxacinnal asszociált TEN eseteket is közöltek LE-ban (8, 9, 10). Egy populáció szintű nemzeti regisztert retrospektív módon vizsgálva 1366 SJS/TEN-ben szenvedő beteg közül 17 esetben SLE is szerepelt a beteg anamnézisében. 8 beteg klinikai és hisztopatológiai kritériumok alapján LE-ra jellemző paramétereket mutatott. A rendelkezésre álló szövettani blokkokat két független patológus újraértékelte a klinikai adatok ismerete nélkül, majd a klinikummal egybevetve 4 esetben SJS/TEN-t vélelmeztek megelőző SLE-s exacerbációval és 4 esetben TEN-szerű LE-t. A két kórképet nagyon nehéz differenciálni, átfedés van a klinikai és a hisztopatológiai eltérések között. A két kórfolyamat szövettanában finom hisztopatológiai eltérések találhatók (1. táblázat). Mindkét kórképben jellegzetesek a nekrotikus keratinocyták, lupusban egysejtes necrosisok jellemzőek az epidermis alsó részében, míg TEN-ben a multiplex nekrotikus keratinocyták kitöltik az egész epidermist. A dermoepidermalis junctióban LE-ban jellemző a vakuolás degeneráció. TEN-ben a dermisben elszórt superficiális lymphocytás infiltrátum jellemző és a járulékos képletek körül nincs jelentős infiltrátum, szemben LE-ban a járulékos képletek körül a lymphocytás beszűrődés kifejezett. A retrospektív vizsgálat szerzői a korábbi esetekkel is egybevetve saját betegek történetét megállapították, hogy a legtöbb TEN-szerű LE eset gyógyszeres trigger

nélkül néhány hét alatt progrediáló betegséget mutatott, a hólyagos tünetek előzőleg meglévő anularis, vagy papulosquamosus tünettől alakultak ki aktív SLE-vel. Néhány esetre jellemző volt, hogy a hámleválás fénylokalizációban lévő acut cutan LE-ből viszonylag gyorsan alakult ki, jelentős SLE aktivitással. Összességében jobb prognózis, ritka nyálkahártya érintettség jellemezte a TEN-szerű LE eseteket (11).

A nekrotikus keratinocyták, hámleválás kialakulásában TEN-ben és TEN-szerű LE-ban egyaránt az apoptózisnak van központi szerepe. TEN-ben a CD8+ T-sejtek keratinocyták elleni cytotoxikus reakciója, a Fas-FasL interakció kiváltotta apoptózis, vagy az intracelluláris keratinocyták károsodás szerepét emelik ki, mely a létrejövő oxigén szabadgyökök (ROS) következménye. Az apoptózist elősegítő citokinek fokozott expressziója is ismert (4). LE-ban mind a bőrben, mind a nyirokcsomókban az apoptózis fokozott, ugyanakkor a sejttermékek eltávolítása károsodott, ez kedvez a sejtanyag elleni autoantitestek képződésének, majd az immunkomplexek kialakulásának, és a nem megfelelő immunkomplex clearance is hozzájárul, hogy végül a gyulladáshoz vezet. *Ting és munkatársai* vetették fel, hogy a gyógyszer indukálta TEN mellett egyéb kórképekben is központi szerepe van az apoptózis következtében létrejövő kiterjedt hámleválásnak (12). A jelenséget ASAP-nak (angol kifejezésből származó betűszó – acut syndrome of apoptotic panepidermolysis) nevezték, és TEN-szerű dermatosisok közé sorolták a GVHD-t, LE-t és a pseudoporfiát is. Az egyes kórképek elkülönítő diagnosztikájának részletes ismertetése meghaladja a közlemény kereteit (2. táblázat).

Valószínűleg az immunreguláció komplex zavara, az acut diffúz epidermalis apoptózist és a proinflammatorikus citokintermelést elősegítő genetikai tényezők és a sokféle gyógyszer alkalmazása vezet gyakoribb TEN előforduláshoz LE-ban. A TEN-szerű LE ugyanakkor a klasszikus TEN-nél enyhébb lefolyású betegség. Jellemző, hogy az SLE-s aktiváció a bőrtünetekkel együtt lép fel, nincs az anamnézisében egyértelmű gyógyszerprovokáció. Lupusos betegek hólyagos hámleválással járó tünetei tévesen

	TEN	TEN-szerű GVHD	TEN-szerű pseudoporfiria	TEN-szerű LE
trigger	gyógyszer	donor lymphocyták allostimulációja	NSAID vagy egyéb fényérzékenyítő és UV fény	SLE és UV fény
lokalizáció	diffúz	perifollikularis	fénylokalizáció	fénylokalizáció
mucosa	+++++	+++	+	++
tenyér/talp	++++	+++++	++	+
sokszervi érintettség	tüdő, máj	gastrointesztinalis, máj	nincs	SLE-nek megfelelő
Laboratóriumi eltérések	eosinophilia	–	normál porfirin	ANa, SSA, anti-DNS
Kezelés	IVIG, kortikoszteroid	IVIG, kortikoszteroid, immunszuppresszív	lokális	kortikoszteroid, IVIG

Ting W és mtsai.: Lupus (2004) 13, 941-950

2. táblázat

Az epidermis acut apoptotikus károsodása következtében hámleváláshoz vezető állapotok

TEN-ként diagnosztizálhatók, ugyanakkor klasszikus TEN-től eltérő belszervi tünetek is várhatóak, ezért differenciáldiagnosztikai szempontból a kórforma figyelmet érdemel. Az irodalmi adatokból ismert jobb prognózist saját betegeink gyógyulása is alátámasztja.

IRODALOM

1. Grönhagen C. M., Nyberg F.: Cutaneous lupus erythematosus. An update. Indian Dermatol Online J. (2014) 5(1), 7-13.
2. Sontheimer R. D.: The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. Lupus (1997) 6, 84-95.
3. Contestable J. J., Edhegard K. D., Meyerle J. H.: Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. (2014) 15(6), 517-24.
4. Mandelcorn R., Shear N. H.: Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: A novel manifestation of lupus? J Am Acad Dermatol (2003) 48, 525-529.
5. Cisneros C. G. C., Romiti R., Santi C. G. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus erythematosus: a series of three patients. Acta Derm Venereol (2010) 90, 175-178.
6. Downey A., Jackson C., Harun N. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol (2012) 66, 995-1003.
7. Marzano A. V., Lazzari R., Polloni I. és mtsai.: Drug induced lupus: an update on its dermatologic aspects. Lupus (2009) 18, 935-940.
8. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A. és mtsai.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assesment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euroscar study. J Invest Dermatol (2008) 128(1), 35-44.
9. Jongen-Lavrencic M., Schneeberger P. M., van der Hoeven J. G. és mtsai.: Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. Infection (2003) 31(6), 428-9.
10. Moshfeghi M., Mandker H. D.: Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis. Ann Pharmacother (1993) 27, 1467-9.
11. Ziemer M., Kardaun S. H., Liss Y. és mtsai.: Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of the 17 cases from a national registry and review of the literature Br J Dermatol (2012) 166, 575-600.
12. Ting W., Stone M. S., Racila D. és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spektrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP) : a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. Lupus (2004) 13, 941-950.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Porokeratosis ptychotropica (verrucosus porokeratosis)

Porokeratosis ptychotropica (verrucosus porokeratosis)

TÓTH BÉLA DR., HÁRSING JUDIT DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A porokeratosis ptychotropica, vagy verrucosus porokeratosis a porokeratosisok egy ritka, valószínűleg gyakran aluldiagnosztizált formája, melyre jellemző a barnás-vörös, keratotikus plakkok és szatellita léziók jelenléte a perianális, gluteális régióban. Szövettani képére a multiplex cornoid lamellák jelenléte jellemző, ellentétben a porokeratosis Mibelli klasszikus formájában észlelt perifériás megjelenéssel. Egy 68 éves férfibeteg esetét ismertetjük, akinél a gluteális területen évek óta észlelt bőrtünetek szövettani vizsgálatával igazoltuk a diagnózist. Az eset bemutatásával a porokeratosisok ezen ritka típusára szeretnénk felhívni a figyelmet.

Kulcsszavak:
porokeratosis - porokeratosis Mibelli -
krioterápia - gluteális régió

SUMMARY

Porokeratosis ptychotropica or verrucosus porokeratosis represents a rare and under-recognized variant of porokeratosis. Clinically, porokeratosis ptychotropica presents red-brown keratotic plaques in the perianal and gluteal region with surrounding satellite lesions. Histopathologically, multiple foci of cornoid lamellae are present, as opposed to the classical case of porokeratosis of Mibelli, in which the cornoid lamellae are typically located at the periphery. We report a case of a 68-year-old man, who presented with a few-year history of a pruritic rash on the buttocks. We proved the diagnosis with histopathologic examination. By the presentation of this case, authors draw attention to this rare variant of porokeratosis.

Key words:
porokeratosis - porokeratosis of Mibelli -
cryotherapy - gluteal region

A porokeratosisok az elszarusodási zavarok heterogén csoportját képviselik, melyeknek szövettani sajátága az ún. cornoid lamella. Az öt jól ismert klinikai variánsuk: porokeratosis Mibelli, disszeminált superficialis actinicus porokeratosis (DSAP), punctált porokeratosis, lineáris porokeratosis, porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata (1). Ritka variáns a porokeratosis ptychotropica, mely elsősorban a gluteális régiót érinti. A betegség oka ismeretlen. Jellemző a kifejezett terápiarezisztencia. A porokeratosis klasszikus formáival ellentétben ezen típus malignus transzformációja még nem fordult elő.

Esetismertetés

A 68 éves férfibeteg anamnesisében ischaemiás szívbetegség, hypertonia és hyperlipidaemia szerepelnek. A beteg vizsgálatát a területileg illetékes szakrendelő kérte onychomycosis miatt. A beteg vizsgálatkor jelezte, hogy a farpofákon évek óta észlel enyhén viszkető bőrtüneteket.

Vizsgálata során a jobb oldali farpofán, széleken keratotikus, centrálisan atrophias, livid-erythemás plakkokat, széli részeken szatellita papulákat, a bal oldali farpofán livid-erythemás keratotikus papulákat láttunk (1a., b. ábra). Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült inverz psoriasis, acrodermatitis enteropathica, Darrier kór, krónikus intertrigo, erythema necroticans migrans és porokeratosis ptychotropica lehetősége is.

Laboratóriumi vizsgálatok során az enyhén emelkedett vércukorszinten kívül egyéb eltérést nem észleltünk.

Szövettani vizsgálat: Haematoxylin-eozin festéssel acanthotikus, mérsékelt papillomatosus hámot, a felszínen vaskos keratotikus réteget észleltünk, melyet több Malphigi oszlop (parakeratotikus kolumna) szakított meg. Minden ilyen helyen a stratum granulosum el-tűnt, egyéb helyeken azonban meglehetősen kifejezett volt (2. ábra). Mivel a megnyúlt dermális papillák mérsékleten tömöttek voltak, amyloid irányában is történt vizsgálat, de a thioflavin-T festés negatív volt.

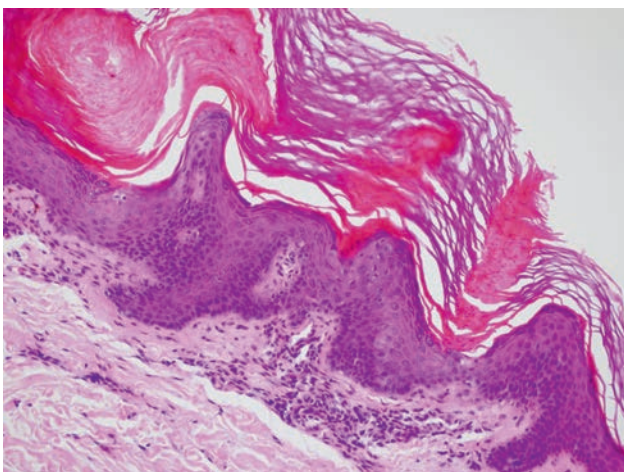
A klinikai kép és a szövettani vizsgálat eredménye alapján porokeratosis ptychotropicát diagnosztizáltunk.

Rendszeres krioterápia és lokális 10%-os karbamid tartalmú externa használata mellett a bőrtünetek és a beteg panaszai javultak, azonban tünetmentességet nem értünk el.



1a., b. ábra

Keratotikus, centrálisan atrophias, livid-erythemás plakkok, széli részeken szatellit papulák a farpofákon



2. ábra

Acanthotikus, mérsékelt papillomatosus hám, a felszínen vaskos keratotikus réteg, melyet több Malpighi oszlop (parakeratotikus kolumna) szakít meg. Ezek a helyeken a stratum granulosum eltűnt, egyeb helyeken azonban meglehetősen kifejezett. HE 20x

Megbeszélés

Helfman és Poulus 1985-ben írta le a reticulált porokeratosist, mint speciális porokeratosist, mely az inguinális régiót, genitális régiót és a combokat érinti (2). 1995-ben

Lucker és munkatársai írták le először a porokeratosist ptychotropicát egy 34 éves férfibetegnél (3). 4 évvel később *Stone és munkatársai* közölték a második esetet, és ők használták először a verrucosus porokeratosist kifejezést (4). 2013-ban *Yeo és munkatársai* az első közlés óta 17 esetismertetést találtak porokeratosist ptychotropa diagnózissal, beleértve az általuk ismertettet esetet is (5). A hasonló klinikai és szövettani sajátosságokat mutató, de különböző diagnózissal publikált esetek, mint a hyperkeratotikus porokeratosist Mibelli variáns (6), verrucosus porokeratosist Mibelli a gluteális régióban (7), folliculáris porokeratosist Mibelli a gluteális régióban (8), hypertrophias perianális porokeratosist (9) és a genitogluteális porokeratosist (10) valószínűleg azonos entitást alkotnak. A túl változatos terminológia elkerülése céljából javasolták *Takiguchi és munkatársai* az egységes verrucosus porokeratosist kifejezés használatát (11). Mivel azonban ez nem reprezentálja jól a porokeratosist ezen ritka típusán belüli – gyakran ugyanazon a betegen egy időben jelentkező – eltérő morfológiai formákat, mint macula, papula, plakk és verrucosus formák, ezért *Yeo és munkatársai* továbbra is a porokeratosist ptychotropa használatát javasolják (5). A ptychotropa a görög ptyché és tropé szavakból származik, és az összefekvő bőrtünetekhez való affinitásra utal.

A betegség pontos etiológiája és predisponáló faktora ismeretlenek. A perianális lokalizáció, valamint a verrucosus megjelenés miatt vírusfertőzés lehetősége szóba jön (12), mely hipotézis a porokeratosistok más formáiban szintén felmerült (13). A vírusfertőzés lehetőségét támogatja továbbá, hogy a cornoid lamellát verrucában is leírták (14). *Hivnor és munkatársai* a porokeratosist és a psoriasis bőrtüneteiben egyaránt – a hyperproliferatív folyamatokat indikáló – gének (keratin 16, keratin 6, connexin 26, serin/cystein proteáz inhibitorok, SCCA1, SCCA2, S-100) fokozott expresszióját találták (15). *Gray és munkatársai* porokeratosistban és spinocellularis carcinoma praemalignus lézióiban keratin differenciációs markerek hasonló expresszióját észlelték (16). A publikált esetek döntő többsége sporadikus, azonban *Takiguchi és munkatársai* közölték 2 fiútestvér esetében az első familiáris porokeratosist ptychotropicát (11).

A klinikai képre jellemző a viszkető, barnás-vörös papulák, verrucosus plakkok és szatellita léziók megjelenése elsősorban a perianális és gluteális régióban, mely különbözik a porokeratosist egyéb formáiban látott klinikai képtől (12). A porokeratosist egyéb formáival való együttes megjelenés bár ritkán, de előfordul (11, 12, 17).

Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jön az inverz psoriasis, krónikus kontakt, vagy irritatív dermatitis, acrodermatitis enteropathica, erythema necroticans migrans, krónikus intertrigo, Darier kór, Hailey-Hailey betegség (1).

A szövettani képre jellemző a szorosan egymás mellett lévő parakeratotikus sejtekből álló oszlopok, az úgynevezett cornoid lamellák jelenléte, mely multiplex megjelenésű, ellentétben a porokeratosist Mibelli klasszikus formájában látott perifériás megjelenéssel (5). Feltételezik, hogy a multiplex cornoid lamellák jelenléte hozzájárul a hyper-

keratotikus és verrucosus megjelenéshez (11). A papilláris dermisben észlelt eltérésre jellemző a lymphocytás beszűrődés, valamint az amyloid depositumok jelenléte (1, 5, 12). Az általunk ismertett esetben is felmerült amyloid depositumok jelenléte, de ezt thioflavin-T festéssel nem tudtuk igazolni.

A porokeratosis többi típusához hasonlóan jellemző a kifejezett terápiarezisztencia. Lokális kezelések mellett, mint kortikoszteroidok, imiquimod, tacrolimus, 5-fluorouracil és retinoidok minimális javulást észleltek (5). Csekély terápiás eredményt értek el excimer lézer, CO₂-lézer, krioterápia, lokális psoralen és UV-A irradáció (lokális PUVA) alkalmazása mellett (18). Recidíva szempontjából a legjobb eredményeket a sebészi kimetszések során értek el (10, 11). 2009-ben *Scheiba és munkatársai* közöltek egy esetet, ahol sikeresen alkalmazták az elsősorban bőr graftok nyerésére használatos dermatome sebészeti eszközt, a kétéves követési időszakban recidívát nem észleltek (18). A rendszeres kiterápia és a lokális 10%-os karbamid tartalmú externa használata mellett a beteg panaszai jelentősen javultak, azonban a legtöbb közölt esethez hasonlóan tünetmentességet nem értünk el.

Maligus transzformáció a porokeratosiok klasszikus formáinál jól ismert, az incidencia 6,9-11,6%. Ezen malignus tumorok a következők lehetnek: spinocelluláris carcinoma, in situ spinocelluláris carcinoma, basocelluláris carcinoma és melanoma malignum (19). A porokeratosis ptychotropica malignus transzformációját azonban eddig nem írták le (5).

Összefoglalva, esetünkkel a porokeratosis ptychotropica, vagy verrucosus porokeratosisra, a porokeratosiok egy ritka, valószínűleg gyakran aluldiagnosztizált formájára szeretnénk a figyelmet felhívni. Esetünkben is számos betegség felmerült differenciáldiagnosztikai szempontból, a pontos diagnózishoz a szövettani vizsgálat vezetett. A beteg és a klinikus számára is egyaránt fontos a pontos diagnózis és az ennek megfelelő kezelés. Bár a porokeratosiok klasszikus formáival ellentétben malignus transzformációt ebben a formában nem írtak le, ezen betegségnél is fontosnak tartjuk a rendszeres kontrollt.

IRODALOM

1. Tallon B., Blumental G., Bhawan J.: Porokeratosis ptychotropica: a lesser-known variant. *Clin Exp Dermatol.* (2009) Dec;34(8), e895-7.

2. Helfman R. J., Poulos E. G.: Reticulated porokeratosis. A unique variant of porokeratosis. *Arch Dermatol.* (1985) Dec;121(12), 1542-3.
3. Lucker G. P., Happle R., Steijlen P. M.: An unusual case of porokeratosis involving the natal cleft: porokeratosis ptychotropica? *Br J Dermatol.* (1995) Jan;132(1), 150-1.
4. Stone N., Ratnavel R., Wilkinson J. D.: Bilateral perianal inflammatory verrucous porokeratosis (Porokeratosis ptychotropica). *Br J Dermatol.* (1999) Mar;140(3), 553-5.
5. Yeo J., Winhoven S., Tallon B.: Porokeratosis ptychotropica: a rare and evolving variant of porokeratosis. *J Cutan Pathol.* (2013) Dec;40(12), 1042-7.
6. Yu H. J., Park K. T., Oh D. H., Kim J. S., Park Y. W.: A case of the hyperkeratotic variant of porokeratosis Mibelli. *J Dermatol.* (2006) Apr;33(4), 291-4.
7. Wallner J. S., Fitzpatrick J. E., Brice S. L.: Verrucous porokeratosis of Mibelli on the buttocks mimicking psoriasis. *Cutis.* (2003) Nov;72(5), 391-3.
8. Yong A. S., Singh M., Goulding J. M., Swale V. J.: Follicular porokeratosis of Mibelli on the buttocks. *Clin Exp Dermatol.* (2009) Jan;34(1), 43-5.
9. Thomas C., Ogboli M. I., Carr R. A., Charles-Holmes R.: Hypertrophic perianal porokeratosis in association with superficial actinic porokeratosis of the leg. *Clin Exp Dermatol.* (2003) Nov;28(6), 676-7.
10. Huang S. L., Liu Y. H., Chen W.: Genitogluteal porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2006) Aug;20(7), 899-900.
11. Takiguchi R. H., White K. P., White C. R. Jr., Simpson E. L.: Verrucous porokeratosis of the gluteal cleft (porokeratosis ptychotropica): a rare disorder easily misdiagnosed. *J Cutan Pathol.* (2010) Jul;37(7), 802-7.
12. McGuigan K., Shurman D., Campanelli C., Lee J. B.: Porokeratosis ptychotropica: a clinically distinct variant of porokeratosis. *J Am Acad Dermatol.* (2009) Mar;60(3), 501-3.
13. Webster G. F.: Are porokeratoses an infection? *Arch Dermatol.* (2001) May;137(5), 665.
14. Wade T. R., Ackerman A. B.: Cornoid lamellation. A histologic reaction pattern. *Am J Dermatopathol.* (1980) Spring;2(1), 5-15.
15. Hivnor C., Williams N., Singh F., VanVoorhees A., Dzubow L., Baldwin D., Seykora J.: Gene expression profiling of porokeratosis demonstrates similarities with psoriasis. *J Cutan Pathol.* (2004) Nov;31(10), 657-64.
16. Gray M. H., Smoller B. S., McNutt N. S.: Carcinogenesis in porokeratosis. Evidence for a role relating to chronic growth activation of keratinocytes. *Am J Dermatopathol.* (1991) Oct;13(5), 438-44.
17. Verma S. B.: A rare case of porokeratosis ptychotropica and coexistent linear porokeratosis in a 10-year-old boy. *Clin Exp Dermatol.* (2009) Oct;34(7), e501-2.
18. Scheiba N., Enk A., Proseke S., Hartschuh W.: Porokeratosis ptychotropica: successful treatment with the dermatome. *Dermatol Surg.* (2010) Feb;36(2), 257-60.
19. Maubec E., Duvillard P., Margulis A., Bachollet B., Degeois G., Avril M. F.: Common skin cancers in porokeratosis. *Br J Dermatol.* (2005) Jun;152(6), 1389-91.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

CD8 pozitív mycosis fungoides esete

CD8-positive mycosis fungoides: a case report

GYÖNGYÖSI NÓRA DR.¹, TIMÁR BOTOND DR.², HÁRSING JUDIT DR.¹,
CSOMOR JUDIT DR.², SZEPESI ÁGOTA DR.², MATOLCSY ANDRÁS DR.²,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és
Bőronkológiai Klinika¹, Budapest
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet², Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 69 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a törzsre, valamint a végtagok hajlító felszínére lokalizálódó erythemás, infiltrált, poikilodermatosus bőrtünetek szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata CD8 pozitív mycosis fungoidest igazolt. A PUVA kezelésre adott kedvező terápiás válasz és a lokális emolliens kezelés melletti tartós tünetmentesség alapján az eset a CD4 pozitív mycosis fungoidesek többségéhez hasonló, indolens viselkedést mutatott. A szerzők beszámolnak egyéb, CD8 pozitív cutan lymphomák klinikai jellegzetességeiről a legújabb WHO klasszifikációnak megfelelően, új entitásokat is érintve. Az eset alátámasztja azt, hogy a klinikai tünetek, a szövettani és immunhisztokémiai jellegzetességek, továbbá a betegség lefolyása együttesen értelmezendő.

Kulcsszavak:

**CD8 pozitív - mycosis fungoides - PUVA
kezelés - cutan lymphoma klasszifikáció**

SUMMARY

The authors present the case of a 69-year-old female patient with erythematous infiltrated poikilodermatous skin symptoms localized on the trunk and the flexural surfaces of the extremities. The histopathological and immunohistochemical examinations confirmed CD8-positive mycosis fungoides. PUVA treatment was performed after staging examinations. The good therapeutic effect and the long symptom free period with topical emollient therapy indicates indolent behavior. The authors overview the characteristics of other CD8-positive cutan lymphomas according to the latest WHO classification, including new entities. The present case underlines that clinical symptoms, histopathological characteristics, immunophenotype and course of the disease should be evaluated together.

Key words:

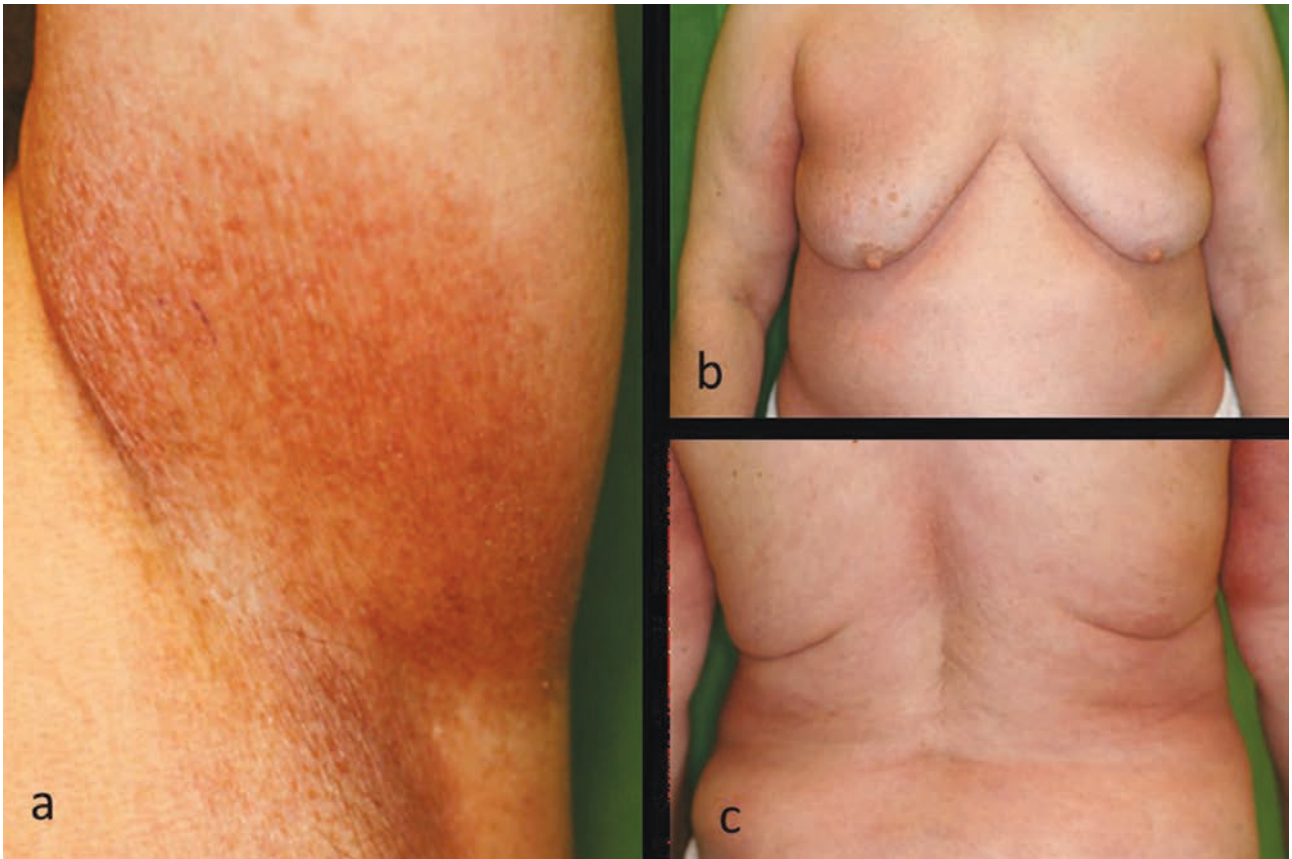
**CD8-positive - mycosis fungoides - PUVA
treatment - classification of cutan lymphomas**

A mycosis fungoides (MF) érett, kis, cerebriform magvú, CD4 pozitív lymphoid sejtek malignus proliferációja következtében kialakuló, indolens lefolyású cutan T-sejtes lymphoma (CTCL). Esetünkben mind klinikailag, mind szövettanilag MF-nek megfelelő jellegzetességek állnak fenn, azonban a ritka CD4 negatív, CD8 pozitív immunfenotípus adja az érdekességét.

Esetismertetés

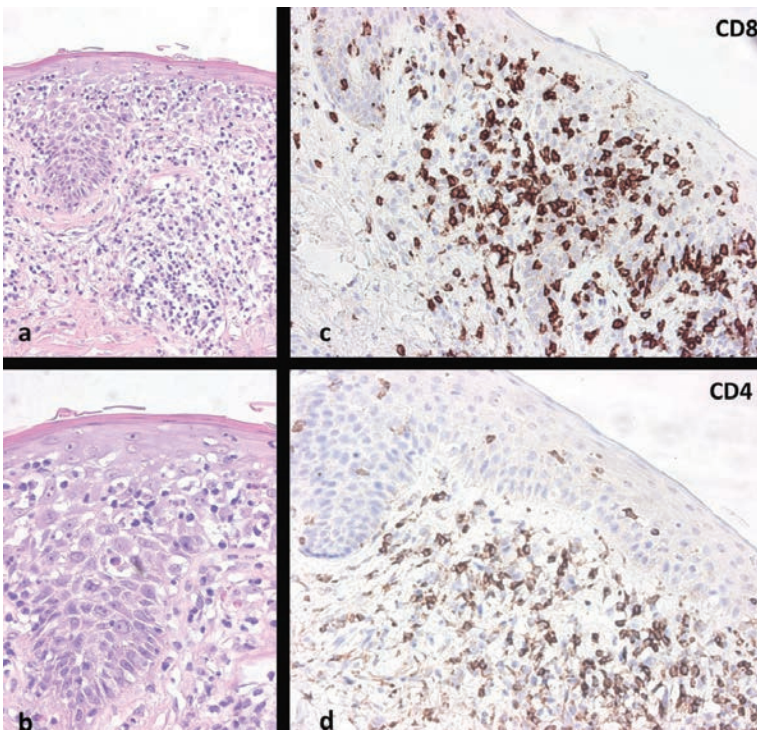
A 69 éves nőbeteg kórtörténetében kezelt hypertonia, diabetes mellitus szerepel. 2007 óta észlelte az axillák területén, valamint a felkarok hajlító felszínén bőrtüneteit, emiatt területi szakrendelőben irritatív, kontakt dermatitis gyanúja miatt lokális kortikoszteroid kezelést alkalmaztak elhúzódóan, érdemi javulás nélkül. Szövettani vizsgálat eredménye krónikus dermatitis lett, de felvetődött

lymphoproliferatív betegség lehetősége is. 2008-ban jelentkezett a páciens klinikánk ambulanciáján a terjedő bőrtünetek miatt. Vizsgálatok szimmetrikusan az axillákban, kebleken, hason, inguínákban, felkarok és combok hajlító felszínén helyenként livid erythemás, máshol halványbarna, poikilodermatosus plakkokat láttunk a végtagok viszonylagos megkíméltsége mellett (1. ábra). Laboratóriumi vizsgálatokban kóros eltérést nem találtunk, vérékép, vesefunkció, májenzimek, süllýedés, CRP normál tartományban voltak. Szövettani vizsgálat a basalis rétegekbe tömegesen penetráló, Pautrier-féle abscessusokat is formáló lymphoid sejteket, kifejezett epidermotropizmust, a dermisben kötegszerű lymphoid beszűrődést mutatott. Immunhisztokémiai vizsgálatok az epidermis lymphoid sejtjei kifejezett CD8 túlsúlyát mutatták, a dermalis infiltrátum sejtjeinek is több, mint fele CD8 pozitív sejt volt. CD4 festést mutató epidermalis sejt elvértve volt látható (2. ábra). A bőrből preparált DNS-en elvégzett T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálattal 180 bázispár magasságában éles clonális génterméket



1a., b., c. ábra

A bal axillában (a), törzsön (b) és a háton (c) erythemás, poikilodermatosus plakkok



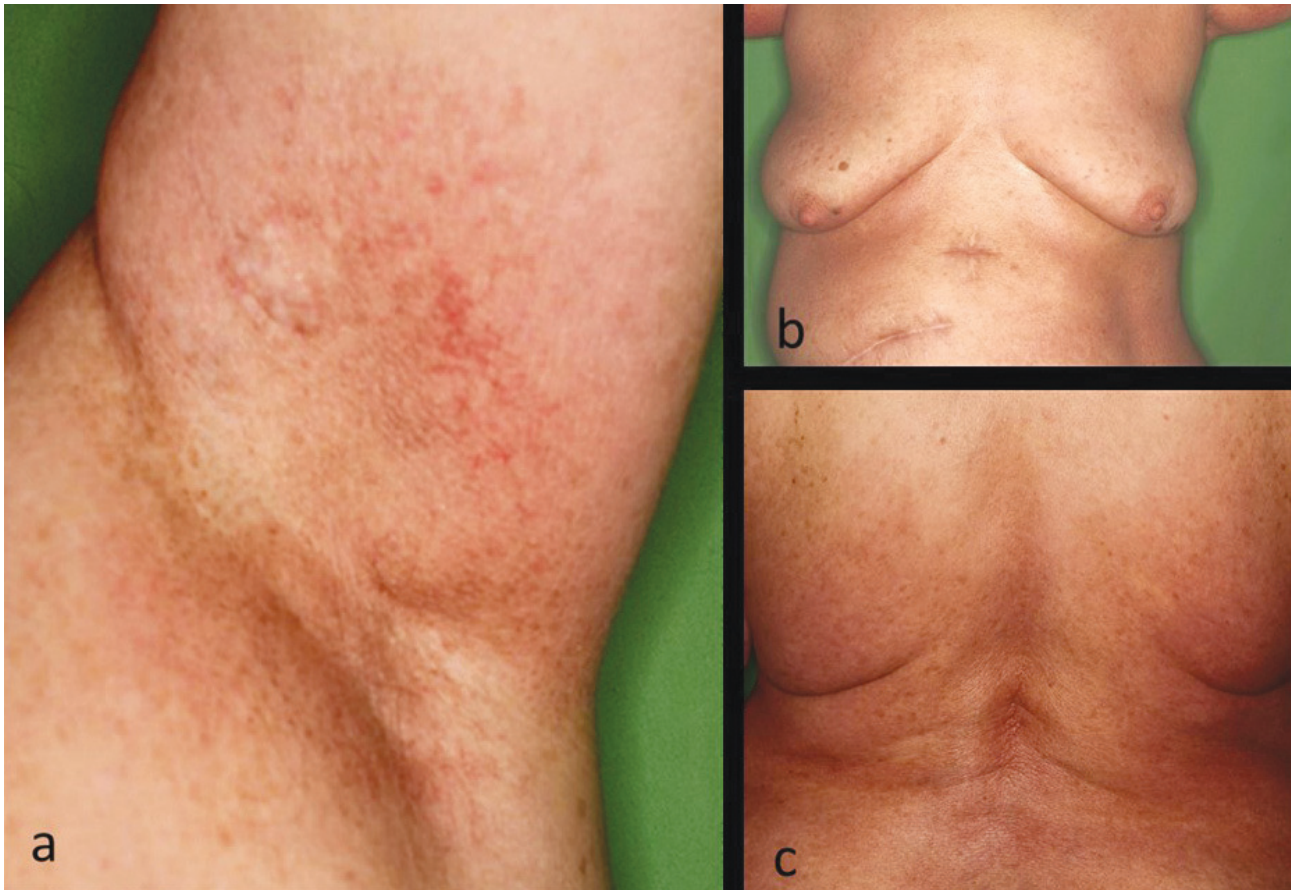
2a., b., c., d. ábra:

a: Epidermotropizmus, a dermisben szalagszerű lymphoid beszűrődés (HE, 10x) b: Pautrier-féle microabscessusok (HE, 40x) c, d: CD8 restriktiót mutató epidermalis lymphoid sejtek (immunhisztokémia, CD4/CD8 monoklonális ellenanyag)

kaptunk. Áramlási cytometria vizsgálattal normál fenotípus megoszlást észleltünk, megtartott CD4/CD8 aránnyal. Staging vizsgálatok: mellkas röntgen, a hasi és kismedencei UH vizsgálat, axillák és inguinák ultrahang vizsgálata, mellkas, has és kismedence CT vizsgálat nodalis és beszüervi érintettséget nem mutatott. A klinikai kép, a szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálatok, valamint a staging alapján CD8 pozitív MF, I/B, T2N0M0 stádium diagnózisát állítottuk fel. PUVA kezelést indítottunk, lokálisan emolliens externát alkalmaztunk. Rövid PUVA terápia követően a páciens tünetmentesedett, hat éven keresztül klinikánkon kontroll vizsgálaton nem jelent meg. 2014-ben jelentkezett ismételt a kezdeti tünetekhez hasonló lokalizációjú és megjelenésű bőrtünetek miatt: a hajlatokban és a törzsre terjedően erythemás, beszűrt, hámló plakkokkal. Laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak, flow cytometria és staging vizsgálatok szisztematizációra utaló elváltozást nem igazoltak. Napi 20 mg dózisú acitretin és PUVA kezelés hatására a páciens bőre csaknem komplett remisszióba került (3. ábra).

Megbeszélés

Az MF a leggyakoribb cutan lymphoma, elnevezését 1806-ban *Jean-Louis-Marc Alibert* francia bőrgyógyásztól kapta, aki egy 56 éves betegen gombára emlékeztető formájú bőrtumorokat észlelt, miután hónapokon keresztül hámló bőrtünetei voltak. A kórkép később „Alibert-Bazin szindróma” elnevezést kapott,



3. ábra:
Kontroll státusz a bal axillában (a), törzsen (b) és a háton (c)

mivel 1870-ben *Pierre-Antoine-Ernest Bazin* bőrgyógyász alkotta meg a jelenleg is használatban lévő folt, plakk és tumor stádiumokat (1). A korábbi leíró elnevezéseket követően 1975-ben *Lutzner és munkatársai* megalkották a CTCL fogalmát, mely az MF és a Sézary szindróma hasonló klinikai, hisztológiai és etiológiai jellemzői tanulmányozásának az eredményeként született (2).

Az MF többnyire 50 éves kor felett fordul elő, férfi:nő arány 2:1, incidenciája 0,36/100000 lakos/év (3). A kórkép etiológiájában genetikai tényezők, környezeti faktorkok és fertőző ágensek is szerepet játszhatnak. A kórkép pathogenesisének egyik alap hypothesis az állandósult antigén stimuláció hypothesis, mely szerint az antigén folyamatos jelenléte állandó T-sejt stimulációhoz, kezdetben krónikus gyulladáshoz, majd malignus T-sejt klón kialakulásához vezet (4). A fertőző ágensek közül a humán T sejt leukémia vírus 1 (HTLV-1) infekció szerepét illetően vannak ellentmondásos tanulmányok (5, 6); az EBV a léziók egy részéből kimutatható volt, illetve rosszabb prognózissal függött össze a jelenléte (7); továbbá hasonlóképpen szerény prognózissal mutatott összefüggést a CMV és a magas rizikójú HPV jelenléte MF miatt kezelt betegekben (8, 9). Az MF tumorsejtek jellegzetesen Th2-típusú CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- érett memória T-sejt fenotípusú sejtek. Esetünkben a klinikai tünetek megjelenése és viselkedése felvetette az MF lehetőségét, mely szövettanilag igazolódott. Az immunhisztológiai vizsgálat

során megállapított CD8+ fenotípus az MF igen ritka variánsa, egyes irodalmi adatok szerint az összes MF eset kevesebb, mint 5%-át teszi ki (10), bár ez az incidencia nem egészen megbízható, hiszen sok esetben csak mint CD8 pozitív CTCL egyéb formája került közlésre (11). Az ezredfordulón vált világossá, hogy a CD8 pozitív CTCL egy igen heterogén csoport, a hasonló immunfenotípussal bíró kórképek tünetei és lefolyása is nagy eltérést mutat (12, 13). A 2008-as WHO klasszifikációban külön, provizórikus entitásként osztályozták az Emilio Berti által leírt primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop cytotoxikus T-sejt lymphomát (14, 15), mely igen rossz prognózisú kórkép, szemben a közölt CD8+ MF esetek többségével (13, 16, 17). Hasonlóképpen a CD8 pozitív T-sejt lymphomák csoportjába tartozik a subcutan panniculitislike T-sejt lymphoma, valamint a lymphomatoid papulosis (LyP) D típusa, mely kórkép a szövettani jellemzői alapján a Berti-lymphoma jellegzetességeit mutatja, viszont klinikailag a LyP csoportra jellemző viselkedést mutat (18, 19). Egy 2014-ben megjelent közlemény szerint a CD8 pozitív immunfenotípusú granulomatosus cutan T-sejt lymphoma immundeficienciához társul (20).

Esetünkben a CD8-pozitív fenotípusú MF a klasszikus MF-hez hasonló lefolyású, a betegség a 7 éve tartó követség alapján indolens, PUVA kezelésre és lokális terápiára jól reagál. Szisztematizáció, agresszív terjedés nem észlelhető. Egy hét beteg adatait feldolgozó esetközlés alapján

a CD8-pozitív mycosis fungoides miatt vizsgált betegek többségében poikilodermatosus tüneteket lehetett látni, PUVA illetve NB-UVB terápiára, valamint lokális kortikoszteroid és PUVA kezelésre jól reagáltak a tünetek, beaxarotene-re váltás TNM beosztásnak megfelelően egy betegnél volt szükséges (10).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a cutan T-sejtes lymphomák körében ritkán előforduló CD8 pozitív immunfenotípus bár figyelemfelkeltő jel, de nem jelent minden esetben agresszív lefolyást. A pontos diagnózis felállításához a klinikai tünetek, a szövettani jellegzetességek és az immunhisztokémiának, valamint a lefolyásnak az együttes értelmezése szükséges.

IRODALOM

1. *Karamanou M., Psaltopoulou T., Tsoucalas G. és mtsai.*: Baron Jean-Louis Alibert (1768-1837) and the first description of mycosis fungoides. *J BUON* (2014) *19*(2), 585-8.
2. *Lutzner M., Edelson R., Schein P. és mtsai.*: Cutaneous T-cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Annals of Internal Medicine* (1975) *83*(4), 534-52.
3. *Robert C., Kupper T. S.*: Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *The New England Journal of Medicine* (1999) *341*(24), 1817-28.
4. *Tan R. S., Butterworth C. M., McLaughlin H. és mtsai.*: Mycosis fungoides: a disease of antigen persistence. *The British Journal of Dermatology* (1974) *91*(6), 607-16.
5. *Zendri E., Pilotti E., Perez M. és mtsai.*: The HTLV tax-like sequences in cutaneous T-cell lymphoma patients. *The Journal of Investigative Dermatology* (2008) *128*(2), 489-92.
6. *Courgnaud V., Duthanh A., Guillot B. és mtsai.*: Absence of HTLV-related sequences in skin lesions and peripheral blood of cutaneous T-cell lymphomas. *The Journal of Investigative Dermatology* (2009) *129*(10), 2520-2.
7. *Novelli M., Merlino C., Ponti R. és mtsai.*: Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphomas: evaluation of the viral presence and significance in skin and peripheral blood. *The Journal of Investigative Dermatology* (2009) *129*(6), 1556-61.
8. *Ballanger F., Bressollette C., Volteau C. és mtsai.*: Cytomegalovirus: its potential role in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *Experimental Dermatology* (2009) *18*(6), 574-6.
9. *Vidulich K. A., Rady P. L., He Q. és mtsai.*: Detection of high-risk human papillomaviruses in verrucae of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a case series. *International Journal of Dermatology* (2009) *48*(6), 598-602.
10. *Nikolaou V. A., Papadavid E., Katsambas A. és mtsai.*: Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *The British Journal of Dermatology* (2009) *161*(4), 826-30.
11. *Lu D., Patel K. A., Duvic M. és mtsai.*: Clinical and pathological spectrum of CD8-positive cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol.* (2002) *29*(8), 465-72.
12. *Dummer R., Kamarashev J., Kempf W. és mtsai.*: Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Archives of Dermatology* (2002) *138*(2), 199-203.
13. *Diwan H., Ivan D.*: CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2009) *36*(3), 390-2.
14. *Berti E., Tomasini D., Vermeer M. H. és mtsai.*: Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *The American Journal of Pathology* (1999) *155*(2), 483-92.
15. *Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. és mtsai.*: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (2008), Lyon, IARC Press.
16. *Csomor J., Bognár A., Benedek S. és mtsai.*: Rare provisional entity: primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma in a young woman. *J Clin Pathol.* (2008) *61*(6), 770-2.
17. *Szepesi A., Csomor J., Rajnai H. és mtsai.*: Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: report of two cases with no evidence of systemic disease. *Eur J Dermatol.* (2012) *22*(5), 690-1.
18. *Saggini A., Gulia A., Argenyi Z. és mtsai.*: A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* (2010) *34*(8), 1168-75.
19. *Kempf W., Mitteldorf C.*: Cutaneous lymphomas : New entities and rare variants. *Pathologe*, 2015.
20. *Gammon B., Robson A., Deonizio J. és mtsai.*: CD8(+) granulomatous cutaneous T-cell lymphoma: a potential association with immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* (2014) *71*(3), 555-60.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Prediktív markerek szerepe psoriasis TNF- α gátló kezelésében

The role of predictive markers in TNF- α inhibitor treatment of psoriasis

JÓKAI HAJNALKA DR., HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A súlyos krónikus psoriasisban szenvedő betegek kezelésében a biológiai válaszmódosító szerek bevezetése forradalmi áttörést hozott. A szelektív hatásmechanizmus, az érintett immunológiai folyamatsor mind specifikusabb gátlása képezik a biológikumok és jelenleg legelterjedtebb képviselőik, a TNF- α inhibitorok sikerességének alapját. Ugyanakkor mind a biztonságossági, mind a költséghatékonysági szempontokat szem előtt tartva, a kezelés hosszú távú eredményességének hiteles predikciója alapvető igény lenne a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ennek megfelelően az általános érvénnyel elfogadott és alkalmazott prediktív biomarker hiánya intenzív kutatások tárgyát képezi. Szerzők jelen közleményben rövid áttekintést nyújtanak az irodalomban eddig megjelent, potenciális prediktív biomarkerek vizsgálatával kapcsolatos kutatási eredményekről, majd ismertetik saját vizsgálati eredményeiket a cutan lymphocytákkal asszociált antigén (CLA), a psoriasis patogenezisének kulcsfontosságú homing-markereként ismert T-sejtfelszíni szénhidrát építő esetleges prediktív funkciójának témakörében.

Kulcsszavak:

psoriasis - biológiai terápia - TNF- α gátlók - prediktív biomarkerek - cutan lymphocytákkal asszociált antigén

SUMMARY

Treatment of patients suffering from severe chronic psoriasis has been revolutionized by the introduction of biologic response modifiers. Success of biologic therapies and among them TNF- α inhibitors as most commonly used biologics is based on their selective way of action as well as the specific inhibition of the affected immunological pathways. However, concerning both safety and cost-effectiveness aspects of the treatment, a reliable prediction of long-term effectiveness would be absolutely necessary in our everyday clinical practice. Consequently, the lack of generally accepted and applied predictive biomarkers leads to an intense research in this topic. Authors give a brief overview of results available in current literature regarding potential predictive biomarkers, followed by a delineation of their own comprehensive examination that analysed potential predictive function of cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA), a carbohydrate epitope expressed in the T-cell membrane and known as a key homing marker in psoriasis pathogenesis.

Key words:

psoriasis - biological therapy - TNF- α inhibitors - predictive biomarkers - cutaneous lymphocyte associated antigen

Az immunmediálta gyulladásozó kórképek csoportjába tartozó psoriasis patogenezisének egyre részletesebb feltárása az elmúlt évtizedekben maga után vonta a szisztémás terápiai lehetőségek ugrásszerű bővülését. Ez a folyamat, beleértve a mind újabb célzott terapeutikumok megjelenését, napjainkban is folytatódik. Az áttörést a korábbi, sokszor számos, olykor súlyos mellékhatással társuló szisztémás kezeléseknél a TNF- α gátló biológiai válaszmódosító szerek hozták. Az immunrendszer célzott, specifikus gátlásával megvalósuló, alapvetően kiváló eredményességük és biztonságosságuk ellenére a hozzá-

férhetőség legfőbb korlátozóiként a kezelés költségességét és a bár ritkán fellépő, de nem elhanyagolható adverz reakciók, szövődmények lehetőségét említhetjük. Éppen ezért mind a betegek biztonságos kezelése, mind a költség-hatékonyság szempontja megkívánná a hosszútávú terápiai siker hiteles predikciójának megvalósulását a mindennapi klinikai gyakorlatban. A primer és szekunder válaszképtelenség, terápiai hatásvesztés előrevetítésére számos vizsgálat irányult az elmúlt években, ugyanakkor egyetemesen elfogadott, megbízható prediktív marker mind a mai napig nem áll rendelkezésre. Az alábbi közle-

mény áttekintést kíván nyújtani a témában megjelent irodalmi közleményekről, továbbá röviden ismertetjük egy potenciálisan alkalmazható markerrel, a cutan lymphocytásszociált antigénnel kapcsolatos saját vizsgálati eredményeinket.

A TNF- α gátlók egyre szélesebb körű bevezetésével párhuzamosan sokféle egyszerű **klinikai tényező** szerepét monitorozták a terápia sikerességének predikciójával kapcsolatban. Ezek a vizsgálatok változatos eredményekkel zárultak, melyek sokszor nem bizonyultak szignifikánsnak, meghatározó szerepük így alapvetően nem valószínűsíthető. Ugyanakkor egyfajta moduláló hatással az említett klinikai paraméterek minden bizonnyal rendelkeznek. Így pl. negatív korrelációt írtak le a kiindulási betegség súlyosság (1, 2, 3), a betegség fennállásának időtartama (4) vagy az anamnézisben szereplő, korábbi TNF- α gátló szerről történő – leggyakrabban inefektivitás miatt bekövetkező – váltás (2, 5, 6) és a kezelés tartós sikere között.

A patogenezisben nemrégiben azonosított szerepükből kifolyólag figyelem irányult az immuninhibitoros regulátoros T-sejtek (**Treg-sejtek**) potenciális prediktív funkciójára is. A TNF- α gátlók egyik feltételezett gyulladáscsökkentő hatásmechanizmusa a Treg-sejtek modulálásán keresztül valósul meg. Számos *in vitro* vizsgálatban igazolták, hogy a TNF- α mint kulcsfontosságú gyulladáscsökkentő citokinmolekula a Treg-sejtek számbeli és funkcionális csökkenését képes kiváltani, így fokozva és fenntartva a gyulladáscsökkentő kaszkádrendszer működését. Ugyanakkor mind rheumatoid arthritisben, mind Crohn-betegségben TNF- α inhibitorok sikeres alkalmazásával párhuzamosan a Treg-sejtek szignifikáns számbeli szaporodását és funkcionális regenerációját tapasztalták a perifériás vérben. *Quaglino és mtsai.* vizsgálatában 7 páciensnél közepsúlyos/súlyos psoriasis miatt, a fennmaradó 15-nél pedig arthritis psoriatica miatt került beállításra TNF- α gátló biológikum (influximab/etanercept). A 6 hónapos vizsgálati periódusban szignifikáns kapcsolat igazolódott a terápia eredményessége és a perifériás Treg-sejtek mennyiségének alakulása között. A CD25+FoxP3+ Treg-sejtek upregulációja együtt járt a minimum PASI75 klinikai javulás megjelenésével a vizsgált betegpopulációban. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akiknek perifériás vérében a kezelés mellett a Treg-sejtek mennyisége stagnált vagy épp csökkenő tendenciát mutatott, mindössze 27,3%-ban volt minimum PASI75 klinikai válasz kimutatható (7). *Richetta és mtsai.* egy pilot study keretein belül tett megfigyelései alapján TNF- α gátló terápia alkalmazásakor szintén egyértelmű és szignifikáns volt a korreláció a perifériás Treg-sejtek számbeli változása és a klinikai javulás alakulása között (8).

Szolubilis biomarkerek esetleges prediktív jelentőségét arthritis psoriaticában vizsgálva *Van Kuijk és mtsai.* eredményes adalimumab kezelés 4. hete után a csont- és porcmetabolizmusban fontos szolubilis biomarkerek szérumszintjének szignifikáns mértékű változását figyelték meg. A vizsgált időintervallumban a degradációs folyamatokért felelős mátrix metalloproteináz-3 (MMP3) enzim

szintje szignifikánsan csökkent, ezzel ellentétesen pedig a chondrocyta anabolizmus és aktivitás markere, a melanoma inhibitoros aktivitás (MIA) a proinflammatorikus citokinek gátló hatása alól felszabadulva szignifikáns mértékben serkentődött (9). Szintén arthritis psoriaticas betegeknél végzett átfogóbb vizsgálat eredménye alapján a kezdeti C-reaktív protein (CRP) pozitív, míg a vizsgálat idejében regisztrált életkor és a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) kiindulási értéke inverz korrelációt mutatott a terápiás válasz-készséggel 3 hónapos vizsgálati időtartamban. (10) *Campanati és mtsai.* 24 hetes kezelést követően 22, etanercept terápiaiban részesülő, psoriasisos betegnél arra a megfigyelésre jutottak, hogy a klinikai javulást mutató PASI pontszám csökkenése pozitívan korrelál a CCR10+ memória T-lymphocyták epidermális migrációját irányító CCL27 kemokinmolekula hámban történő expresszió-csökkenésének mértékével (11). *Au és mtsai.* két tanulmány adatait összesítve 390 arthritis psoriaticában szenvedő beteget vizsgáltak, akiknek egy része golimumab, míg másik része influximab kezelést kapott. Mindkét csoportnál megfigyelték, hogy a 14. hét végén meghatározott primer terápiás válasz-készség jelentősen kedvezőbb volt a CRP magasabb kiindulási szérumszintje esetén (12). *Buommino és mtsai.* közleményében érdekes pathogenetikai kapcsolat fennállásáról olvashatunk a kórfolyamatban szerepet játszó molekulák: a TNF- α , a mátrix metalloproteináz-9 (MMP9) enzim és az osteopontin molekula kölcsönhatásáról. A TNF- α mint gyulladáscsökkentő citokin a másik két molekula expresszióját elősegítve serkenti a gyulladáscsökkentő kaszkádrendszer működését. A mononukleáris sejtek által termelt glikozilált fehérje, az osteopontin szintén a MMP9 keratinocyták általi elválasztását fokozza, mely a psoriasisos ízületi gyulladás kialakulásában meghatározó fontosságú kollagenáz. 12 beteg vizsgálatkor 24 hetes, sikeres TNF- α gátló kezelést követően mind a MMP9, mind az osteopontin szintjének szignifikáns csökkenését észlelték a perifériás vérben és a tünetes bőrben egyaránt (13).

Genetikai prediktív markerek alkalmazhatóságával kapcsolatban relatíve kevés adatot találunk az irodalomban. *Zaba és mtsai.* 15 psoriasisos beteget vontak be vizsgálatukba, melynek eredménye alapján 12 hetes etanercept terápia után kizárólag a kezelésre eredményesen reagáló betegeknél volt igazolható a patogenezisben meghatározó IL-17 útvonal génjeinek szignifikáns mértékű expresszió csökkenése (14). Emellett több munkacsoport számolt be a kórfolyamatban azonosítottan szerepet játszó proteinek kódoló génszakaszok (pl. TNF- α ; IL-6; TNFAIP3, TNF- α induced protein 3) promotor polymorfizmusai, illetve a klinikai válasz-készség között fennálló egyértelmű kapcsolatról (15, 16, 17). *Gallo és mtsai.* 109 psoriasisos betegnél meghatározott single nucleotide polymorfizmusok potenciális prediktív szerepét tanulmányozták az alkalmazott anti-TNF- α terápia (influximab, etanercept, adalimumab) vonatkozásában. 6 hónapos vizsgálati időtartamban a TNF- α -238GG, -857CT/TT, -1031TT és az IL23R-GG (rs11209026) genotípusok jelenléte szignifikáns asszociációt mutatott a klinikai álla-

potjavulás mértékével. A HLA-Cw6 haplotípus ugyanakkor, bár nem szignifikáns mértékben, de kedvezőtlenebb prognózis előrejelzőjének bizonyult a terápiás válasz-készséget illetően (18). Bár hatásmechanizmusa részben különbözik a TNF- α gátlóktól, figyelemreméltó, hogy *Talamonti és mtsai.* ustekinumab esetében szignifikáns asszociációt találtak a psoriasisra való hajlam kibontakozásában azonosítottan kulcsfontosságú HLA-Cw6 allélpozitivitás és a terápiás válasz-készség alakulása között (19).

A perifériás lymphocita CLA expresszió prediktív szerepe

Az alábbiakban röviden összefoglalt vizsgálati eredmények egyértelműen körvonalazzák a téma aktualitását és fontosságát a prediktív biomarkerek azonosításának szükségességét illetően. Ugyanakkor talán több okra is visszavezethetően (pl. kisszámú vizsgált beteg, megerősítő vizsgálatok elmaradása, kizárólag a primer terápiás válasz-készség detektálása, a prediktív funkcióhoz képest túlságosan hosszú nyomon követési idő, az eljárás költségessége/invazivitása) még napjainkban sem áll rendelkezésünkre a mindennapi klinikai gyakorlatban egyszerűen vizsgálható, könnyen hozzáférhető és mindenekelőtt hiteles prediktív biomarker. Mindezek alapján kezdtük saját vizsgálat-sorozatunkat a klinikánkon TNF- α gátló biológiai terápiában részesülő, psoriasisos betegek bevonásával, melynek keretén belül a **cutan lymphocita asszociált antigén (CLA)** – egy a patogenezisben a bőrbe történő T-sejt migráció irányításával fontos szerepet betöltő sejtfelszíni molekula – potenciális prediktív funkcióját tanulmányoztuk. Vizsgálatunkban 38 (29 férfi, 9 nő) krónikus plakkos psoriasisban szenvedő, felnőtt beteg, illetve 5 egészséges, felnőtt kontrollszemély vett részt. A kontrolloktól mindössze egy alkalommal, a betegektől pedig három, előre meghatározott időpontban: a biológiai terápia megkezdése előtt, majd a 2. és a 6. terápiás hét végén történt perifériás vérminta vétele a keringő CLA+ lymphocyták mennyiségének áramláscitometriai mérésrel történő meghatározására. Ezzel párhuzamosan a klinikai állapot nyomonkövetése történt a PASI index (Psoriasis Area and Severity Index) mérőszámok kalkulálásával és rögzítésével a 0. héten, majd a 12. és – a hosszútávú válasz-készséget meghatározandó – a 24. terápiás hét lezárultával. A klinikai válasz-készség alakulását illetően a vizsgált betegek két nagy csoportra voltak oszthatók. A kiindulási magas PASI pontértékek a teljes betegpopuláció kórfolyamatának súlyosságát tükrözték, és az első 12 hétben valamennyi betegnél szignifikáns állapotjavulást észleltünk a megfelelő primer terápiás válasz kifejlődésével. Ezt követően 32 betegnél („responder” csoport) a vizsgálati periódus végéig a klinikai állapot tartós javulását a permanensen alacsony PASI értékek jelezték. Ugyanakkor 6 betegnél („relapsing” csoport) a 12. és 24. hét között a bőrtünetek markáns relapszusa, a PASI pontszám szignifikáns emelkedése jelentkezett. A CLA expresszió nyomon követecek a „responder” betegcsoportban a számított expressziós értékek szignifikáns elevációja igazolódott az első két hétben. A 2. és a 6. hét között az emelkedő tendencia fennmaradt, szignifikáns

mértéket azonban csak a CD8+ T-sejt populációban ért el. A „relapsing” pácienseknél az iniciációs periódus első két hetében észlelt átmeneti, enyhe emelkedést a perifériás CLA expresszió szignifikáns csökkenése követte. Az iniciációs értékek a kezelés megkezdése előtt szignifikáns eltérést nem mutattak a két betegpopulációban, jóllehet a „responder” jóval alacsonyabb értékeket prezentáltak. Az egészséges kontrollok egyszer mért CLA expressziós értékeit és a psoriasisos betegek kezelés előtti adatait összehasonlítva – a CLA CD4+ T-sejtpopulációt leszámítva – szignifikáns eltérést nem tudtunk kimutatni. Pearson-féle korrelációanalízis elvégzése alátámasztotta a klinikai válasz-készség megítélésében fontos PASI pontérték változások és a két betegcsoportban észlelt, szignifikáns eltéréseket mutató CLA változások közötti szignifikáns negatív, mérsékelt erősségű korreláció meglétét. Vizsgálati eredményeink jelentősége a perifériás CLA+ lymphocita populációk iniciációs terápiás periódusban történő mérésével egy megbízható, könnyen hozzáférhető és elérhető prediktív marker potenciális alkalmazhatóságának, egy új, adekvát módszernek a megalapozásában rejlik. Az észlelt eredmények háttérében meghúzódó, molekuláris szintű eseménysor vonatkozásában elméleti hipotéziseink alátámasztására, illetve a kapott eredmények megerősítésére további, nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatok szükségesek. Ezzel párhuzamosan folynak kutatásaink genetikai prediktív markerek azonosításával kapcsolatban is.

Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy a súlyos, krónikus psoriasisban szenvedő betegek körében napjainkban legelterjedtebben alkalmazott biológiai válaszmódosító szerek, a TNF- α inhibitorok biztonságos és költséghatékony alkalmazása megkívánja a kezelés hosszútávú eredményességének, sikerességének predikcióját. Az alkalmas, egyetemesen elfogadott marker hiánya a klinikai gyakorlatban egy intenzív, folyamatosan megújuló eredményeket prezentáló kutatási terület fennállását vonja maga után. A patogenezis molekuláris eseménysorának mind részletesebb feltárása, valamint a biológikumok egyre szélesedő spektrumának hatásmechanizmus-analízise várhatóan további összefüggésekre hívja majd fel a figyelmet a jövőben, mely jelentős mértékben hozzásegíthet az alkalmas prediktív biomarkerek azonosításához.

IRODALOM

1. Hyrich K. L., Watson K. D., Silman A. J. és mtsai.: Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. (2006) 45, 1558-1565.
2. Eder L., Chandran V., Schentag C. T. és mtsai.: Time and predictors of response to tumour necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis: an analysis of a longitudinal observational cohort. *Rheumatology*. (2010) 49, 1361-1366.
3. Thalayasingam N., Isaacs J. D.: Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. (2011) 25, 549-567.
4. Lin J., Ziring D., Desai S. és mtsai.: TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*. (2008) 126, 13-30.

5. Rudwaleit M., Claudepierre P., Wordsworth P. és mtsai.: Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* (2009) *36*, 801-808.
6. Lloyd S., Bujkiewicz S., Wailoo A. J. és mtsai.: The effectiveness of anti-TNF- α therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* (2010) *49*, 2313-2321.
7. Quaglini P., Ortoncelli M., Comessatti A. és mtsai.: Circulating CD4+CD25brightFOXP3+ T cells are up-regulated by biological therapies and correlate with the clinical response in psoriasis patients. *Dermatology.* (2009) *219*, 250-258.
8. Richetta A. G., Mattozzi C., Salvi M. és mtsai.: CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol.* (2011) *21*, 344-348.
9. Van Kuijk A. W. R., DeGroot J., Koeman R. C. és mtsai.: Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab versus placebo. *PLoS ONE.* (2010); *5*, pii: e12556. doi: 10.1371/journal.pone.0012556.
10. Iervolino S., Di Minno M. N., Peluso R. és mtsai.: Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol.* (2012) *39*, 568-573.
11. Campanati A., Goteri G., Simonetti O. és mtsai.: CTACK/ CCL27 expression in psoriatic skin and its modification after administration of etanercept. *Br J Dermatol.* (2007) *157*, 1155-1160.
12. Au S. C., Ramirez-Fort M. K., Gottlieb A. B.: Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* (2014) *66*, 1114-1118.
13. Buommino E., De Filippis A., Gaudiello F. és mtsai.: Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy. *Arch Dermatol Res.* (2012) *304*, 481-485.
14. Zaba L. C., Suárez-Farinas M., Fuentes-Duculan J. és mtsai.: Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *Clin Immunol.* (2009) *124*, 1022-1030.
15. Di Renzo L., Bianchi A., Saraceno R. és mtsai.: -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α blockers. *Pharmacogenet Genomics.* (2012) *22*, 134-142.
16. Tejasvi T., Stuart P. E., Chandran V. és mtsai.: TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2012) *132*, 593-600.
17. Vasilopoulos Y., Manolika M., Zafiriou E. és mtsai.: Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population. *Mol Diagn Ther.* (2012) *16*, 29-34.
18. Gallo E., Cabaleiro T., Román M. és mtsai.: The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* (2013) *169*, 819-829.
19. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. és mtsai.: Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* (2013) *169*, 458-463.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

Kezdeti tapasztalatok dabrafenib kezeléssel előrehaladott melanomában

First clinical experience with dabrafenib in the treatment of advanced melanoma

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., TÓTH BÉLA DR., SZAKONYI JÓZSEF DR.,
HÁRSING JUDIT DR., KUROLI ENIKŐ DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,
HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma malignum az egyik legagresszívebb, növekvő incidenciájú daganatos megbetegedés, amely igen gyorsan eredményezhet távoli metasztázisokat. A szelektív BRAF gátlók és az új immunterápiák bevezetése előtt az inoperábilis és az áttétet adó melanoma szisztémás kezelésének alappillére évtizedeken át a kemoterápia, illetve a kemo-immunoterápia volt csekély remissziós rátával. A BRAF V600E pontmutációval rendelkező metasztatikus melanomában az Európai Unió tagországaiban az elsőként törzskönyvezett vemurafenib (Zelboraf, Roche, 2012 február) után a dabrafenib (Tafinlar, GlaxoSmithKline, 2013 augusztus) alkalmazása is jóváhagyásra került. A szerzők 3 beteg kapcsán részletezik a szelektív BRAF inhibitor dabrafenib kezeléssel szerzett tapasztalataikat.

Kulcsszavak:
melanoma malignum - BRAF mutáció - dabrafenib - vemurafenib

SUMMARY

Malignant melanoma is one of the most aggressive cancer with continuously rising incidence and high metastatic potential. Prior to the development of selective BRAF inhibitors and newer immunotherapies, metastatic melanoma was largely refractory to systemic treatment, chemotherapy and chemoimmunotherapy demonstrated low response rates. Vemurafenib received FDA approval as a monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma on August 2011, European Commission on February 2012, later dabrafenib has approved on August 2013. The authors present 3 cases to demonstrate the first clinical experience in a single university centre of dabrafenib treatment of advanced melanoma.

Key words:
malignant melanoma - BRAF mutation - dabrafenib - vemurafenib

A metasztatikus melanoma kezelése az elmúlt 4 évtizedben egészen az utóbbi évekig nem mutatott jelentős fejlődést. Azonban a melanoma patomechanizmusát kutató molekulárbiológiai megközelítések és az immunmechanizmusát vizsgáló törekvések áttörést jelentő új terápiás lehetőségek megjelenését eredményezték.

Egyik ilyen rendkívül dinamikus fejlődő gyógyszerkutatási irány a korlátlan proliferációhoz vezető, sejtciklust szabályozó jelátviteli útvonalak feltérképezése (10).

A kután melanomában azonosított potenciálisan befolyásolható és gátolható mutációk a BRAF, NRAS, c-KIT, melyek a sejten belüli RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonal aktiváló lépései (6, 7, 12, 13).

A vemurafenib volt az első mutáció alapú célzott kezelés, mely BRAF V600E pontmutációt hordozó irrezekábi-

lis vagy metasztatikus melanomában 2012-ben az EMA törzskönyvezett, ezt követte a szintén szájon át alkalmazott szelektív BRAF-inhibitor *dabrafenib* befogadása (2013 augusztus EMA), mely magasabb potenciálban az agyi metasztázisokra is hatékonyak bizonyult (1, 3, 12, 13).

A BRAF-inhibitorok válaszaránya magas, a gyógyszer látványosan hat, gyors regressziót követően azonban néhány hónap után rezisztencia alakul ki (6, 7).

A klinikai vizsgálatok a dabrafenib kezelés mellett kevesebb bőrgyógyászati mellékhatást mutatnak, szemben a vemurafenib magas cutan adverz eseményeivel, ugyanakkor a dabrafenib a maghőmérséklet emelkedését, pyrexiaát okozhat, azonban csak kevés esetben vált szükségessé a szer felfüggesztése nem kívánatos esemény miatt (1, 2, 9, 11, 15, 17, 20).

Esetismertetés

1. beteg

51 éves férfibeteg kórelőzményében lényeges megbetegedés nem szerepelt. 2013 januárjában a jobb gluteális régióból melanoma malignumot távolítottunk el (nem osztályozható melanoma malignum, Clark: III-IV, Breslow: 6 mm, sejttípus: naevoid. Mit. index: 8, gyuladás: enyhe, lymphocytás, megjegyzés: naevus pigmentosus talaján). Adjuváns interferon kezelést nem fogadta el.

2013 októberében UH vizsgálat a jobb inguinában echoszegény nyirokcsomót mutatott, FNAC vizsgálatba a beteg nem egyezett bele.

2014 januárjában UH vizsgálat a jobb inguinában továbbra is szekunder folyamat jelenlétét igazolta, azonban a beteg az FNAC-t ismét elutasította.

2014 áprilisában UH vizsgálat a jobb inguinalis régió kívül a femorális régió szekunder folyamatát mutatta, a beteg a diagnózist tisztázó szövettani verifikációt továbbra sem fogadta el, ugyanakkor leszögezte, hogy minden szóba jövő tervezett kezelési lehetőséget (műtéti/irradiációs) elutasít.

2014 augusztusában fizikális vizsgálata során a nyakon, hajas fejbőrön multiplex kután metasztázisnak megfelelő képleteket észleltünk, szövettani vizsgálat BRAF V600E pontmutációt hordozó melanoma malignum kután metasztázisát igazolta, képpalkotó vizsgálat (UH) a fentiekén túl jobb oldalt inguinalisan, retroperitonealisan, a hasfalban, a szubkután zsírban több gócban, bal parailiacalis régióban, bal axilláris- és nyaki nyirokcsomókban szekunder folyamat jelenlétét mutatta. CT vizsgálata továbbá a májban, csontban, mindkét oldali mellékvesében igazolt áttétet, emellett kétoldali pulmonális embóliát jelzett.

A tüdőembólia konzervatív kezelése más intézményben folyt - mely idő alatt a spinális csatornába törő multiplex gerincet érintő ossealis propagatio harántlézióhoz vezetett. Az embólia szanálását, és metasztázis szövettani verifikációját követően, illetve a fokozatosan anaemizáló beteg transzfúziója után - tekintettel a BRAF pozitív

IV. stádiumú melanomára - dabrafenib kezelést indítottunk 2014 szeptemberében.

2014 októberében a tüdőembólia miatt indokolt kontroll mellkas CT vizsgálata 1 hónapi dabrafenib szedése mellett mindkét oldali mellékvese terimékben regressziót mutatott, az inguinális metasztatikus nyirokcsomók száma és mérete csökkent, májban látott gócok száma és nagysága nem változott, csontablakos felvételen a kiterjedt lytikus-sclerotikus elváltozások kismértékű regressziója mutatkozott, azonban a femurfejtől mediálisan korábban leírt nagy lágyrészkomponens valamivel kisebb lett.

3. havi CT kontroll 2014 decemberében a májban, a mellékvesékben és a multiplex csontmetasztázisokban jelentős regressziót mutatott.

A dabrafenib kezelés mellett a szedés első két hetében két alkalommal fordult elő 38-38,5 °C közötti lázas reakció. Bőrreakció, EKG eltérés nem jelentkezett. Laboratóriumi paramétereik közül LDH csökkenést mutatott, 2014 októberében: 1160 IU/L, 2014 december: 600 IU/L, GGT emelkedést mutatott (2014 okt.: 95 IU/L, dec.: 534 IU/L), jelentős anémia a kezelés alatt nem jelentkezett.

A beteg jelenleg is szedi a dabrafenibet, életminőségét jelentősen befolyásolja a kezelés megkezdése előtt kialakult harántléziója.

2. beteg

47 éves nőbeteg anamnézisében varicectomián kívül egyéb betegség nem szerepel.

2013 októberében haematuria kapcsán végzett urológiai kivizsgálás hólyagtumor gyanút mutatott, szövettani vizsgálata malignus folyamatot igazolt, immunhisztokémiai vizsgálata (Melan-A, HMB45, S-100 pozitivitás) melanoma malignumot támasztott alá. Egyéb régiók (bőr, szájüreg, genitoanalís régió, gastrointestinalis traktus, szem) vizsgálata primer melanomára, képpalkotó vizsgálatokkal propagatiora utaló jelet nem találtunk. A fentiek alapján a ritka hólyag melanoma malignum diagnózisát állítottuk fel. 2013 novemberében



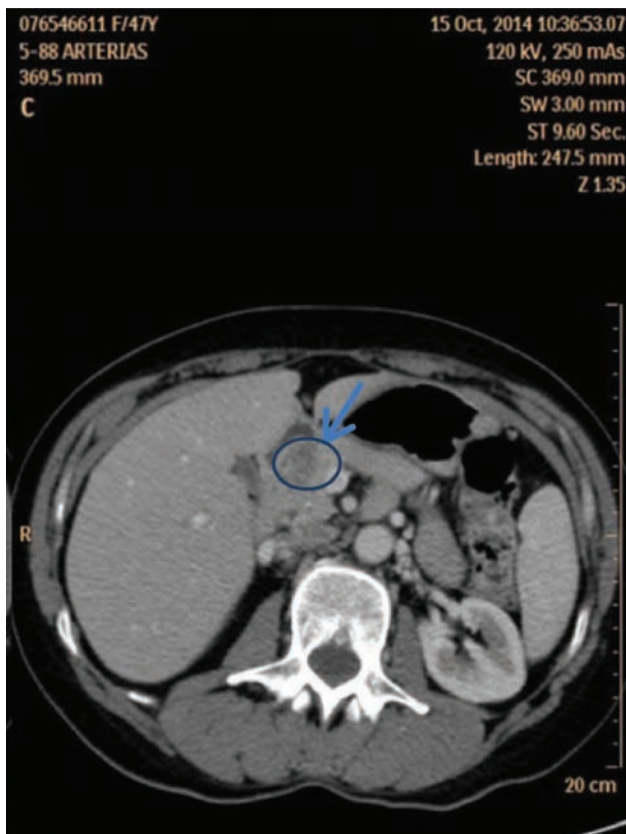
1a. ábra

Dabrafenib szedésének első hetében fellépő bőrtünet az axilláris régióban



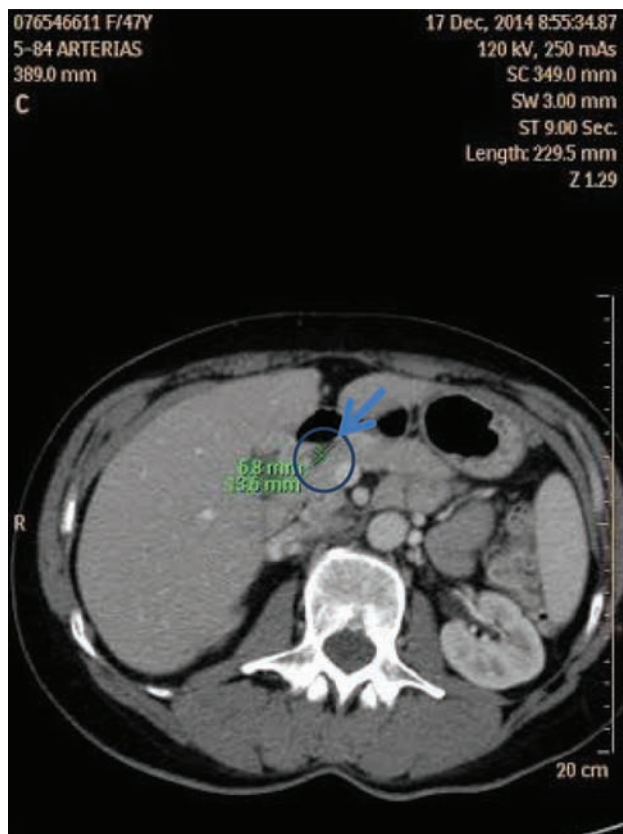
1b. ábra

Lokális szteroid kezelés mellett gyors (48 óra alatt) regressziót mutató bőrtünetek



2a. ábra

CT vizsgálat: 2014 októberében a pancreasfejen látható a 20 mm-es metasztázis



2b. ábra

CT vizsgálat: 2014 decemberében a pancreasfejen látható a regrediáló 13,6x8,6 mm-es metasztázis

a hajás fejbőrrel BRAF V600E pozitív kután metasztázist távolítottunk el.

2014 augusztusában agykamrába törő áttét sebészi eltávolítása, postoperatív adjuváns stereotaxiás üregi irradatioja zajlott.

PET CT vizsgálata 2014 szeptemberében a pancreasfejen, a glutealis régióban szubkután metasztatikus folyamatot mutatott.

Dabrafenib kezelést 2014 októberében indult. Kontroll CT vizsgálata 2014 december végén a pancreasban és a szubkután metasztatikus folyamatban jelentős regressziót mutatott (2. ábra).

A beteg jelenleg is szedi a dabrafenibet, bőrtoxicitás, laborparaméterek változása, testhőmérséklet emelkedés, EKG eltérés nem jelentkezett a kezelés alatt.

3. beteg

37 éves férfibeteg anamnézisében érdemi megbetegedés nem szerepel.

2013 áprilisában a jobb scapula feletti területről melanomát távolítottunk el (noduláris melanoma malignum, Clark IV).

Br: 2,8 mm, Megjegyzés: 1. ulcerált, 2. congen. naevus talaján, 3. focalis necrosis).

2014 szeptemberében sentinel nyirokcsomó a tarkó területén pozitívnak bizonyult, majd a tarkótájra 60 Gy összdózisú sugárkezelést kapott.

2014 júniusában a hátról szubkután csomót távolítottunk el, a szövettani vizsgálat BRAF V600E hordozó melanoma metastasist igazolt.

2014 októberében a jobb axillából FNAC melanoma metastasist mutatott, PET CT vizsgálata a jobb axillán kívül a jobb supra- és infraclavicularis régióban írt le kiterjedt áttéti folyamatot.

2014 decemberében dabrafenib kezelés indult, a szedés 2. napján az axillákban apró, 1-2 mm-es erythemás papulák jelentek meg (1a. ábra), melyek nem viszkettek, szubjektív panaszokat nem okoztak, lokális szteroid kezelés mellett 2 nap alatt szanálódtak (1b. ábra). Az első héten 38,3-38,5 °C láz alakult ki, második héten egy alkalommal 39,0 °C testhőmérséklet miatt 2 napig a

dabrafenib szedése átmenetileg felfüggesztésre került. A beteg azóta folyamatos kezelés alatt áll, a továbbiakban bőrtoxicitás nem volt, laboratóriumi paraméterekben-, EKG eltérés, egyéb mellékhatás nem jelentkezett.

Megbeszélés

Az előrehaladott, irrezekábilis vagy áttétes melanoma malignum rossz prognózisú betegség, az 1 éves túlélési idő az esetek kevesebb, mint 33%-ában várható, a medián túlélés hozzávetőlegesen 9 hónap (7, 8, 17).

Metasztatikus melanomában 1975-től hosszú évtizedekig a dacarbazin alapú kemoterápia volt az elsővonalbeli választható kezelés 15-20%-os válaszarányal, ugyanakkor az egyéb alternatívát jelentő citosztatikumok (platina-származékok, nitrosoureák, vinca alkaloidák és taxánok) közel hasonló eredménnyel szolgáltak. Progresszió esetén választandó polykemoterápiák (BOLD, CVD, BHD, Darmouth-séma, stb.) hatására a remissziós ráta csak kismértékben javult, ugyanakkor az összeadó toxicitás jelentősen fokozódott. A citosztatikumok kombinációs kezelése interferonnal, illetve IL-2-vel nem javították a túlélést (10, 17).

Mind a terápiás lehetőségek, mind a túlélés tekintetében áttörést jelentett a 2011-es év, amikor törzskönyvezésre került fázis I-II, majd III vizsgálatok után az ipilimumab nevű monoklonális antitest (EMA 2011 július), mely a T-lymphocyták felszíni antigénjéhez (CTLA-4) kötődve felerősíti a T-sejtek daganatellenes immunválaszát. Az ipilimumab bevezetésével nőtt mind a tünetmentes idő-

szak, mind az ösztülélés, azonban az immunmechanizmussal összefüggésbe hozható széles spektrumú, olykor súlyos mellékhatásokat (colitis, bélperforáció, hypophysitis, pancreatitis, thyreoditis, pneuminitis) is eredményeztek (10, 17, 19, 21).

Ezzel egyidőben az érdeklődés párhuzamosan a sejtciklust szabályozó sejten belüli szignáltranszdukciós útvonal feltérképezése felé fordult, mely a célzott kezelések alapjául szolgáló onkogéninhibitor szerek megjelenését eredményezte (5, 6, 7, 8, 12).

A melanoma malignum kialakulásában és proliferációjában több különböző jelátviteli útvonal komplex egymásra hatása játszik szerepet, azonban a legfontosabb szignáltranszdukciós útvonal a RAS-RAF-MEK-ERK. A sejtfelületi receptorokon keresztül aktivizálódó RAS fehérje RAF foszforilációját idézi elő, a MEK-ERK lépéseken keresztül géntranszkripcióhoz, majd következményes proliferációhoz vezet (6, 7, 13, 14).

A BRAF gén pontmutációja a leggyakoribb mutáció – a melanomák 40-60%-a hordozza –, melynek következtében V600 számú pozícióban valin-glutaminsav szubsztitúció jön létre a BRAF kináz doménben. Emellett egyéb ritkább pontmutációk is ismertek (V600K, V600R, stb.), azonban az esetek zömében (80–90%) a BRAF V600E mutáció jelenléte mutatható ki (6,7, 12, 13).

A BRAF gén által kódolt BRAF fehérje a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonal alkotója, mely a melanomasejtek proliferációjának kulcsszabályozója (13, 14, 15, 16, 19).

A V600E pontmutációt hordozó irrezekábilis vagy metastatikus melanomában az onkogén BRAF kináz szelektív gátlóját, elsőként a *vemurafenibet* (Zelboraf) 2011 augusztusában az USA-ban, 2012 februárjában Európában is törzskönyvezték, melyet a *dabrafenib* (Tafinlar) befogadása követett (FDA 2013 május, EMA 2013 augusztus) (1, 2, 3).

Mind a vemurafenib, mind a dabrafenib per os alkalmazandó szerek, melyek apoptózist indukálnak, leállítják a sejtproliferációt és normalizálják a RAS/RAF jelátviteli utat (9, 11).

Klinikai vizsgálatok a vemurafenib monoterápia (per os napi 2x960 mg) mellett szignifikánsan hosszabb teljes (13,6 hónap) és progressziómentes túlélését (6,9 hónap), illetve magasabb objektív válaszarányát (57%) mutatták a dacarbazin kezeléssel szemben, dabrafenib monoterápiával (per os 2x150 mg) végzett vizsgálatok közel hasonló eredményeket hoztak. A szelektív BRAF inhibitorokkal viszonylag gyors válasz esetén alakul ki (6, 7).

A klinikánkon alkalmazott dabrafenib kezelés a fent ismertetett 1. betegünkönél első havi szedést követően a CT képalkotó kontrollvizsgálat már regressziót mutatott a metastatikus inguinális nyirokcsomó tekintetében, 3. havi kontroll további javulást igazolt. Ugyanakkor 2. betegünkönél a 3. havi kontroll vizsgálat szintén a metastázisok megkisebbedését igazolta (2. ábra).

Mindkét BRAF inhibitor átjut a vér-agy gáton, azonban a klinikai vizsgálatok alapján agyi metastázis esetén a dabrafenib bizonyult hatékonyabbnak (3, 9, 11, 17, 18).

A szelektív BRAF inhibitor vemurafenib és dabrafenib alkalmazása során leggyakrabban bőrtünetek jelentkeztek mellékhatásként (1, 2, 4). Solaris keratosis, spinocellularis carcinoma, keratoacanthoma az esetek 19-26%-ban jelentkezett (2, 10, 12) – ellátásukra a sebészi excisio elegendőnek bizonyult, dózismódosításra, a kezelés felfüggesztésére nem volt szükség. Ugyanakkor a kezelés mellett második primer melanoma megjelenésével is számolni kell, így mindezek elengedhetetlenné teszik a BRAF gátlók szedése melletti gondos bőrvizsgálatot (2, 10). Fénykárosodás vemurafenib szedése esetén 30-52% fordult elő, dabrafenib kezelésnél ennél jóval kevesebb arányban alakult ki. Keratinocita proliferáció szintén vemurafenib terápia mellett gyakoribbnak bizonyult, benignus papillomatosis, keratosis pilaris 18-29%, tenyéri, talpi hyperkeratosis kialakulása 12-26% előfordulási arányt mutat, míg dabrafenib monoterápia esetén 8-16% (1, 4, 10, 11).

Klinikánk anyagában vemurafenib kezelés mellett közel 90%-ban tapasztaltunk bőrtotoxicitást, elsősorban fotoszenzitivitást, keratosis pilarist, tenyéri-talpi hyperkeratosis, ugyanakkor a dabrafenibet szedő 3 betegünk közül csupán csak egy betegnél alakult ki enyhe bőrtünet: a kezelés első hetében az axilláris régióban 1-2 mm-es erythemás, enyhén hámló papulák (1a. ábra), melyek lokális szteroid externa mellett 2 nap múlva szanálódtak (1b. ábra), dózismódosításra nem volt szükség.

Fázis III vizsgálatok a dabrafenib kezelés mellett 28%-ban lázas reakciót mutattak, pyrexia is előfordult, az esetek 4%-ában kialakult súlyos maghőmérséklet emelkedés miatt dózisredukcióra, illetve a kezelés átmeneti felfüggesztésére volt szükség (9, 15, 17, 20).

A három dabrafenibbel kezelt betegünkönél a terápia első két hetében 2 esetben alakult ki 38,0-38,5 °C láz, illetve egy esetben 39,0 °C testhőmérséklet – mely utóbbi a szer átmeneti felfüggesztését igényelte, azonban a maghőmérséklet emelkedését a szoros követés mellett a továbbiakban nem észleltünk.

Klinikai vizsgálatok beszámolnak a dabrafenibbel kezelték 6%-ánál gyógyszeres kezelést indokoló hyperglycaemiáról (1, 11, 17, 20), klinikánkon betegeinknél a havonta végzett laborvizsgálatok nem mutattak emelkedett szérumszintet.

A klinikai vizsgálatok alapján mindkét szer esetén a conjunctivitis, arthralgia gyakori mellékhatás, számolni kell alopecia, testszőrvesztés, pruritus, myalgia kialakulásával, ritkán hányinger, hányás, diarrhoea, étvágytalanság, ritkábban uveitis, arthritis, folliculitis, EKG-n QTc megnyúlás, perifériás neuropathia előfordul (1, 2, 4, 7).

A célzott kezelésre napjainkban rendelkezésre álló BRAF gátló vemurafenib és dabrafenib kezelésre – ahogy utóbbi szerre a fent részletezett eseteink is mutatják – gyors válasz alakul ki, a terápia során fellépő mellékhatások kezelhetők, gondos ellenőrzést igényelnek, illetve a beteg magas szintű kooperációját nem nélkülözheti. Azonban a klinikai vizsgálatok előrevetítik, hogy 6-9 hónapi kezelést követően rezisztencia kialakulásával számolhatunk.

A rezisztencia mechanizmusok feltérképezésére jelenleg is kutatások folynak, melyek újabb és újabb szerek, kombinációs szerek megjelenését eredményezik javítva a progresszió mentes időszakot és az össz túlélést.

IRODALOM

1. *Amaria R. N., Kim K. B.*: Dabrafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Pharmacother.* (2014) 7, 1043-50.
2. *Anforth R., Fernandez-Peñas P., Long G. V.*: Cutaneous toxicities of RAF inhibitors, *Lancet Oncol* (2013) 14, 11.
3. *Azer M. W., Menzies A. M., Haydu L. E. és mtsai.*: Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. *Cancer* (2014) 120(4), 530-6.
4. *Boyd K. P., Vincent B., Andea A. és mtsai.*: Non malignant cutaneous findings associated with vemurafenib use inpatients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2012) 67, 1375.
5. *Chan M. M., Haydu L. E., Menzies A. M. és mtsai.*: The nature and management of metastatic melanoma after progression on BRAF inhibitors: effects of extended BRAF inhibition. *Cancer* (2014) 120, 3142.
6. *Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.*: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011) 364, 2507.
7. *Chapman P. B. és mtsai.*: Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* (2012) 30, 8502.
8. *Flaherty K. T., Infante J. R., Daud A. és mtsai.*: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* (2012) 367, 1694.
9. *Hauschild A., Grob J. J., Demidov L.V. és mtsai.*: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2012) 380, 358.
10. *Holló P., Fodor K., Kuzmanovszki D. és mtsai.*: A metasztatikus melanoma gyógyszeres kezelése napjainkban. *Magyar Orvos.* (2013) 21, 01-02.
11. *Kainthla R., Kim K. B., Falchook G. S.*: Dabrafenib for treatment of BRAF-mutant melanoma, *Pharmgenomics Pers Med.* (2013) 31, 21-9.
12. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. és mtsai.*: Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* (2014) 15, 436.
13. *Long G. V., Menzies A. M., Nagrial A. M. és mtsai.*: Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J ClinOncol* (2011) 29, 1239.
14. *McArthur G. A., Chapman P. B., Robert C. és mtsai.*: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* (2014) 15, 323.
15. *Menzies A. M., Ashworth M. T., Swann S. és mtsai.*: Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase 1/2 clinical trial. *Ann Oncol.* (2014) 18, 529.
16. *Menzies A. M., Long G. V.*: Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* (2014) 15, 371.
17. *Menzies A. M., Long G. V., Murali R.*: Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma, *Drug Design, Development and Therapy* (2012) 6, 391-405.
18. *Papadatos-Pastos D., Sultati A., Harries M.*: Targeting brain metastases in patients with melanoma. *Biomed Res Int.* (2013) 18, 65-63.
19. *Robert C., Karaszewska B., Schachter J. és mtsai.*: Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* (2015) 372, 30-39.
20. *Rutkowski P., Blank C.*: Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. *C.Expert Opin Drug Saf.* (2014) 9, 49-58.
21. *Sosman J. A., Pavlick A. C., Schuchter L. M. és mtsai.*: Analysis of molecular mechanisms of response and resistance to vemurafenib (vem) in BRAFV600E melanoma. *J Clin Oncol* (2012) 30, 8503.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

KÖNYVISMERTETÉS

H.P. Soyer, T.W. Prow, G.B.E. Jemec:

ACTINIC KERATOSIS

Current Problems in Dermatology – Vol. 46.

S. KARGER AG, 2015

ISBN 978-3-318-02762-4

e-ISBN 978-3-318-02763-1

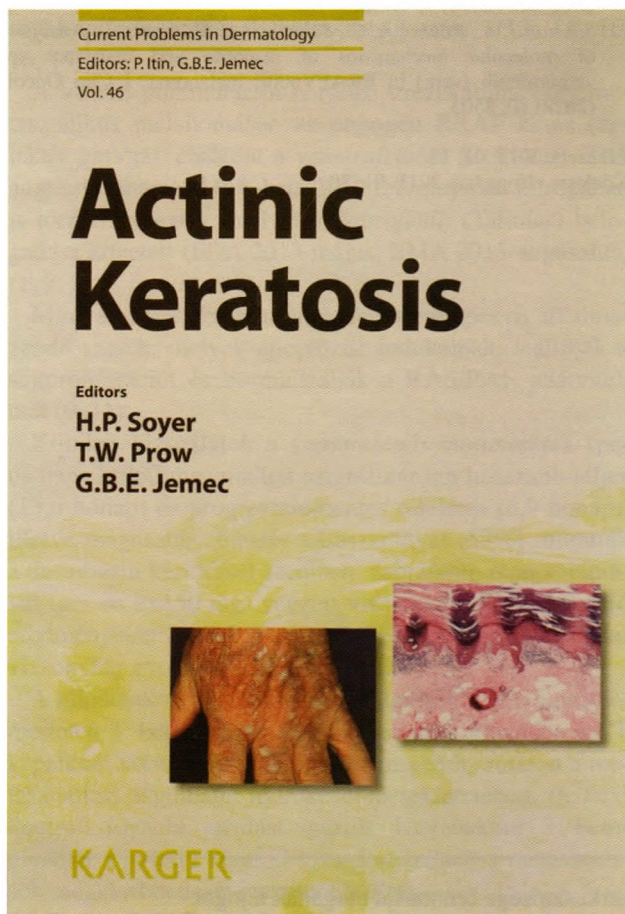
Az actinicus (solaris) keratosis az egyik leggyakoribb és leginkább ismert bőrgyógyászati kórkép. Jelentős számban fordul elő a napfénynek kitett bőrön, elsősorban a kaukázusi népességben, különösen a napsütötte országokban (pl. Ausztrália). A kötet szerkesztői a kutatók és a klinikusok nézeteit összegyűjtve, 154 oldalon, 21 cikk segítségével átfogják az actinicus keratosis teljes spektrumát – az epidemiológiától az immunológiáig, a molekuláris biológiától a viselkedépszichológiáig.

A könyv az actinicus keratosis epidemiológiai jellemzőit tartalmazó cikkel indul, melyben a szerző a kórképet a kumulatív napfény okozta károsodással hozza összefüggésbe, megállapítva, hogy az leggyakrabban a fénynek leginkább kitett lokalizációban, úgymint kézen, arcon és alkaron fordul elő. A páciensek szemszögéből íródott az az érdekes tanulmány, melyben a betegek életminőségéről, a kezeléssel alkotott véleményükről esik szó, így például hogyan vélekednek az elért kozmetikai eredményről, mennyire tartják fájdalmasnak a kezelést, vagy milyen mellékhatásokat észleltek annak során. A következő oldalakon megtudhatjuk, hogy a fénykárosodás során mik azok a molekuláris folyamatok, melyek az actini-

cus keratosishoz és a korai laphámrákhoz vezetnek; a cikk külön részletezi az UV sugárzás okozta DNS-károsodást és génmutációt, valamint az immunsuppressziót. Egy ausztrál munkacsoport eredményeit ismerteti az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) diszregulációjáról szóló írás, melyet actinicus keratosisban és laphámrákban is vizsgáltak. Egy újabb etiológiai faktor lehetséges szerepét taglalja a következő cikk, melyben a szerző a laphámrák vírusos eredetét veti fel. Részletesen kitér a papillomavírusok, polyomavírusok és a retrovírusok lehetséges kóroki szerepére, miközben felteszi a kérdést: vajon védőoltással megelőzhető-e a laphámrák? *Dr. Wells* írása azt a témát boncolgatja, hogy az actinicus keratosis és a laphámrák rendelkezik-e specifikus immunprofilal. Egérmodell kísérleteiről számol be a következő tanulmány, melyben arra keresték a választ, hogy egér bőrén milyen elváltozás jön létre 30 hét alatt, heti 3 UVB-sugárzás hatására. Svájci szerzők a szervtranszplantáción átesett betegek laphám eredetű daganatait és daganatelőző állapotait mutatja be. Aztán szó esik az actinicus keratosis és a korai laphámrák klinikai tulajdonságairól, majd igényes, szép mikroszkópos felvételeken mutatják be az actinicus keratosis legfőbb kórszövettani jellemzőit, annak szövettani altípusait. A világszerte ismert és elismert *Argenziano professzor és munkatársa* az actinicus keratosis, az in situ és az invazív laphámrák dermatoszkópos tulajdonságaival ismerteti meg az olvasót, külön kiértenek a klasszikus nem pigmentált és a pigmentált actinicus keratosis dermatoszkópiájára. *Hames és munkatársai* az actinicus keratosis makro- és mikroszkópos jellemzői alapján, az automatizált képelemző segítségével bevezették a keratinocita-dysplasia azonosítását és monitorozását. Utóbbihoz hasonló elven működik a konfokális mikroszkóp, itt a laphámrák és megelőző állapotainak non-invazív vizsgálatával jelentősen nő a diagnosztikus pontosság. Az optikai koherencia tomográfia (OCT) segítségével a laphámrák mélységi kiterjedése és a daganat szerkezete adható meg, ezek a tulajdonságok a különböző testtájakon eltérést mutatnak. A XX. század nagy vívmányának, az informatika robbanásszerű fejlődésének eredményeképpen teret nyerhet a teledermatológia és a teledermatoszkópia is. A következő oldalakon egy komplex áttekintést nyerhet az olvasó az actinicus keratosis hagyományos terápiájáról; szó esik a fagyasztásról, az 5-fluorouracil-kezelésről, a 3%-os diclofenac-2,5%-os hialuronsav gél szerepéről és a sebészeti eljárásokról is. A fotodinámiai kezeléssel (PDT) szóló cikkben az általános áttekintésen túl, tanulmányokra hivatkozva részletesen bemutatja az actinicus keratosis fotodinámiai kezelési lehetőségeit, úgy, mint a Daylight-PDT-t és a frakcionált szén-dioxid lézert, míg a következő oldalakon az actinicus keratosis lézeres kezeléséről esik szó. A lokálisan alkalmazható gél, az ingenol-mebutát preklinikai és klinikai tanulmányait mutatja be *Zarchi és munkatársainak* cikke. A protein-kináz C-inhibitor ingenol-mebutát hatására az érintett daganatban necrosis következik be, nagy mennyiségű neutrophil granulocita bevándorlásával. Az orálisan és lokálisan is alkalmazható B3 vitamin-származék, a nikotinamid szerepét tárgyalja az utolsó összefoglaló, melyben a szer photocarcinogenezist gátló tulajdonságairól ír. A nikotinamidot számos bőrbetegségben alkalmazzák, mint például acne és rosacea eseteiben, de sikeresen alkalmazták bullosus pemphigoidban és pemphigus vulgarisban is. A nikotinamid segít megelőzni az UV által indukált molekuláris és immunológiai károsodásokat; az UV-indukálta károsodással szembeni védő hatását állatkísérletes modelleken és humán sejtvonalakon végzett kutatások eredményei is alátámasztják.

A kötet – többek között – a kórkép előfordulásával, eredetével, diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos tanulmányai segítségével valóban átfogó képet nyújt az actinicus keratosisról.

Dr. Kuroli Enikő



M. Lapidoth, S. Halachmi:

RADIOFREQUENCY IN COSMETIC DERMATOLOGY

Aesthetic Dermatology – Vol. 2

Series Editor: D.J. Goldberg

S. KARGER AG, Basel 2015

ISSN 2235-8609

e-ISSN 2235-8595

ISBN 978-3-318-02316-9

e-ISSN 978-3-318-02317-6

A rádiófrekvenciával (RF) működő, orvosi műszerek piacra kerülésük óta, az elmúlt 20 évben fejlődtek kifejezetten nagyot. Az egyik legegyszerűbb eszközöktől kezdve, a legbonyolultabb és legkifinomultabb technikák uralják a piacot, amelyek megértése nélkül nem tudnánk megfelelően választani az új, egymásra lícitáló technológiával rendelkező gépek közül.

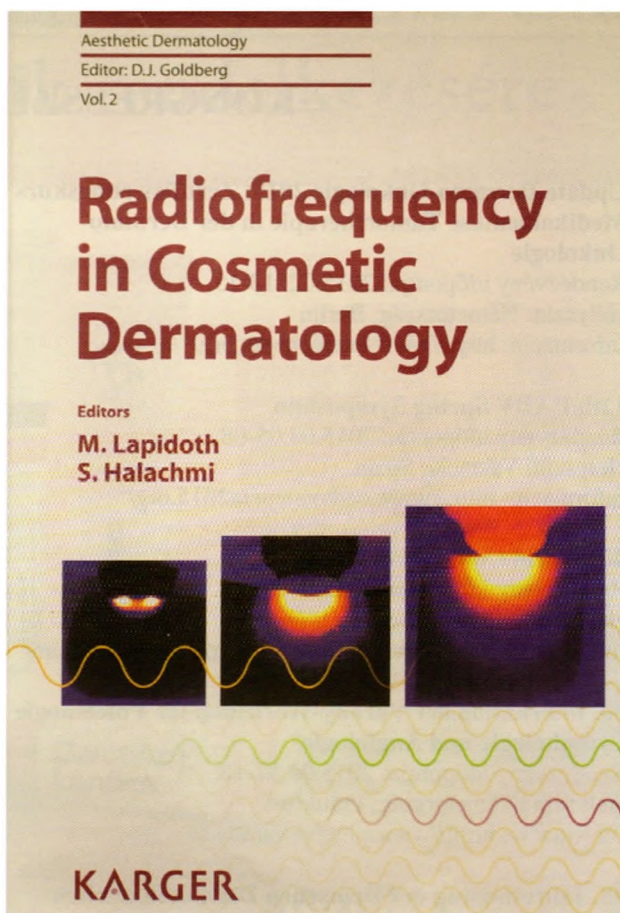
A 99 oldalas könyv célja, hogy megismertesse az olvasót a rádiófrekvenciával, annak működésével, a mono-, bipoláris és a kombinációs kezelések fizikájával, annak érdekében, hogy a felhasználó megfelelő információk birtokában tudja személyre szabni és biztonságossága mellett hatékonytá tenni a rádiófrekvenciás kezeléseket.

A rádiófrekvenciát jelenleg az orvostudomány leginkább műtétek során (ablatio, coagulatio), ill. esztétikai beavatkozások során (kollagén destrukció, szöveti hypertermia) használja, de leginkább a bőrgyógyászok kezében mindennapos. A kötőszövet felmelegítése, a kollagénrostok részleges destrukcióját, kontrakcióját kiváltva rejuvenációs eljárások esetén, a zsírszövet subnecrotikus felmelegítése pedig a subcutan zsír lebontásában és testkezelésben használatos.

A fizikai tulajdonságok megértésével a szerzők a gépek beállítási paramétereit hozzák közelebb az olvasóhoz, segítve a kezelések individualizálását és a mellékhatások elkerülését.

Az RF kezelés során a leggyakoribb, sokszor késleltetett megjelenésű szövődmények felsorolása mellett azok elkerülését, figyelmeztető jeleiket és kezeléseiket is megosztják velünk a szerzők.

A könyv főbb fejezetei a különböző RF technikák részletes ismertetései. A monopolaris, unipolaris, bipolaris RF után a napjainkban nagy népszerűségnek örvendő frakcionális és minimálisan invazív technikák ismertetése történik. A legnagyobb gyártók innovációi objektíven kerülnek tárgyalásra, így megismerhető többek között pl. a Scarlet®, INTRAcel®, Secret®, Pixel RF®, Invasix®, Infini®, Matrix RF®, eMatrix® gépek hatása, amelyet szövettani, és termál képekkel tesz érthetővé a könyv. A kezelések indikációi, várható hatékonyságuk szintén felsorolásra kerül, klinikai tanulmányokkal és fotókkal is dokumentálva.



A RF, mint minden, az esztétikában alkalmazott eszköz, szintén kiválóan alkalmas kombinációs kezelésekre a jobb hatás elérése céljából. A kombinációs kezelések célja sokszor a mellékhatások csökkentése és a hatás javítása. A szelektív fototermolízis és a rádiófrekvencia kombinációja külön fejezetet kap a könyvben, amelyben részletesen ismertetik ezen kezelés kifejlesztését, hatását és előnyeit.

Az esztétikai bőrgyógyászatban rádiófrekvenciát használók számára elengedhetetlen olvasmány.

Dr. Pónyai Katinka

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2015

Update Dermato-Onkologie 2015: Zertifizierungskurs Medikamentöse Tumortherapie in der Dermato- Onkologie

Rendezvény időpontja: 2015.02. 13-15.

Helyszín: Németország, Berlin

Információ: <http://www.medconcept.org/>

12th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2015.03.05-08.

Helyszín: Valencia, Spain

Információ: <http://www.eadvvalencia2015.org/>

4th World Congress of Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2015.04.16-18.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.dermoscopy-congress2015.com/>

30. Internationaler Várady-Workshop für Phlebologie Lymphologie und Angiologie

Rendezvény időpontja: 2015.04.17-18.

Helyszín: Németország, Frankfurt

Információ: <http://www.phlebo-varady.de>

48. Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Rendezvény időpontja: 2015.04.29-05.02.

Helyszín: Németország, Berlin

Információ: <http://www.derma.de/de/fuer-aerzte/48-ddg-tagung/>

23rd World Congress of Dermatology in 2015.

Rendezvény időpontja: 2015.06.08-13.

Helyszín: Kanada, Vancouver

Információ: <http://www.derm2015.org>

24. Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Lasergesellschaft e.V. (DDL) & 6. Body-Congress

Rendezvény időpontja: 2015.06.12-14.

Helyszín: Németország, Trier

Információ: <http://www.ddl-jahrestagung.de/2015/vorwort/>

16th European Burns Association Congress 2015

Rendezvény időpontja: 2015.09.16-19.

Helyszín: Németország, Hannover

Információ: <http://www.eba2015.de/>

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie e. V. (DGDC)

Rendezvény időpontja: 2015.09.24-26.

Helyszín: Németország, Saarbrücken

Információ: <http://www.dgdc-tagung.de/>

24th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2015.10.07-11.

Helyszín: Dánia, Koppenhága

Információ: <http://www.eadv.org/nc/news/article/24th-eadv-congress//6/e0b4035c5e9ed551c9532520bf4a4035/>

16th World Congress on Cancers of the Skin

Rendezvény időpontja: 2016.08.31-09.03.

Helyszín: Ausztria, Bécs

Információ: <http://www.wccs2016.com/>

4th Munich International Summer Academy of Practical Dermatology

Rendezvény időpontja: 2015.07.28-08.01.

Helyszín: Németország, München

Információ: <http://www.isa2015.com//>

EADV Fostering Kurzusok

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-offer-2015/>

Trainee Course – Paediatric Dermatology

6-7 February 2015 in Barcelona, Spain

Trainee Course – Intermediate/Advance Surgery

23-25 April 2015 in Brussels, Belgium

Trainee Course – Laser, IPPL, LED, and RF

14-16 May 2015 in Trieste, Italy

Trainee Course – Contact Dermatitis

27-29 May 2015 in Malmö, Sweden

Trainee Course – Dermoscopy

19-21 July 2015 in Zagreb, Croatia

Trainee Course – Acne & Rosacea

tbc August 2015 in Debrecen, Hungary

Trainee Course – Trichoscopy

4-5 September 2015 in Warsaw, Poland

Trainee Course – New Skin Imaging Techniques

24-26 September 2015 in Nice, France

Trainee Course – Advance Paediatric Dermatology

6-7 October 2015 in Budapest, Hungary